



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

Proyecto de Investigación previo a la obtención del título de Odontóloga

TEMA:

“CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO QUIRÚRGICO DE PACIENTES EN TERAPIA CON BIFOSFONATOS”

Autora: Marcia Jaqueline Guamán Ashqui

Tutor: Dr. Cristian David Guzmán Carrasco

Riobamba – Ecuador

2021

AUTORÍA

Yo, Marcia Jaqueline Guamán Ashqui, portadora de la cédula de ciudadanía número 060458896-2, por medio del presente documento certifico que el contenido de este proyecto de investigación es de mi autoría, por lo que eximo expresamente a la Universidad Nacional de Chimborazo y a sus representantes jurídicos de posibles acciones legales por el contenido de esta. De igual manera, autorizo a la Universidad Nacional de Chimborazo para que realice la digitalización y difusión pública de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.



Marcia Jaqueline Guamán Ashqui

C.I. 060458896-2

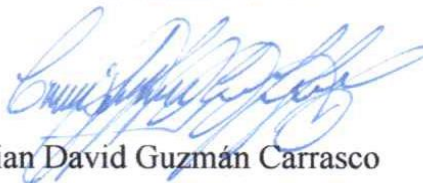
ESTUDIANTE UNACH

CERTIFICADO DEL TUTOR

El suscrito Docente Tutor de la carrera de Odontología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo, Dr. Cristian David Guzmán Carrasco tutor del proyecto de investigación “CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO QUIRÚRGICO DE PACIENTES EN TERAPIA CON BIFOSFONATOS”, realizado por la Srta. Marcia Jaqueline Guamán Ashqui, certifico que ha sido planificado y ejecutado bajo mi dirección y supervisión, por tanto, el haber cumplido con los requisitos establecidos por la Unidad de Titulación Especial de la Universidad Nacional de Chimborazo, autorizo su presentación, sustentación y defensa del resultado investigado ante el tribunal designado para el efecto.

Atentamente.-

 **Cristian Guzmán**
ODONTÓLOGO
RIOBAMBA - ECUADOR



Dr. Cristian David Guzmán Carrasco

C.I.: 0603826223

DOCENTE/TUTOR DE LA CARRERA DE ODONTOLOGÍA

PÁGINA DE REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de sustentación del proyecto de investigación de título: **“CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO QUIRÚRGICO DE PACIENTES EN TERAPIA CON BIFOSFONATOS”**, presentado por **Marcia Jaqueline Guamán Ashqui** y dirigida por el Dr. **Cristian David Guzmán Carrasco**, una vez revisado el proyecto de investigación con fines de graduación, escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH; para constancia de lo expuesto firman:

Dr. Cristian David Guzmán Carrasco

Tutor

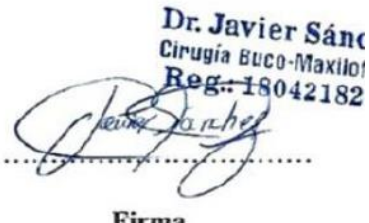


Dr. Cristian Guzmán C.
ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA
Y CIRUGÍA BUCAL
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
BOGOTÁ - COLOMBIA

Firma

Dr. Javier Sánchez Sánchez

Miembro del Tribunal



Dr. Javier Sánchez
Cirugía Buco-Maxilo
Reg.: 18042182

Firma

Dr. Xavier Salazar Martínez

Miembro del Tribunal



Dr. Xavier Salazar
PERTONANCIA-IMPLA
0603009101

Firma



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 21 de septiembre del 2021
Oficio N° 225-URKUND-CU-CID-TELETRABAJO-2021

Dr. Carlos Albán Hurtado
DIRECTOR CARRERA DE ODONTOLOGÍA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Cristian David Guzmán Carrasco**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 1898-D-FCS-TELETRABAJO-2020, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	D- 113145559	Consideraciones sobre el tratamiento odontológico quirúrgico de pacientes en terapia con bifosfonatos	Marcia Jaqueline Guamán Ashqui	1	x	

Atentamente,

CARLOS GAFAS GONZALEZ
Firmado digitalmente por CARLOS GAFAS GONZALEZ
Fecha: 2021.09.21 22:10:26 -05'00'

Dr. Carlos Gafas González
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Gonzalo E. Bonilla Pulgar – Decano FCS

Debido a que la respuesta del análisis de validación del porcentaje de similitud se realiza mediante el empleo de la modalidad de Teletrabajo, una vez que concluya la Emergencia Sanitaria por COVID-19 e inicie el trabajo de forma presencial, se procederá a recoger las firmas de recepción del documento en las Secretarías de Carreras y de Decanato.

1/1

AGRADECIMIENTO

A Dios, por ser mi guía, mi luz en todo momento, por protegerme y llenarme de valor en los momentos difíciles siendo mi fortaleza en esta travesía. A la Universidad Nacional de Chimborazo por abrirme sus puertas y formarme en lo académico, ético y moral; a todos los docentes quienes conforman la carrera de Odontología, por compartir sus conocimientos con profesionalismo y dedicación, durante mi trayectoria universitaria. De la misma manera agradezco a mi tutor el Dr. Cristian Guzmán, por compartir sus conocimientos y ser mi guía en la elaboración de esta investigación y desarrollo de mi tesis.

Marcia Jaqueline Guamán Ashqui

DEDICATORIA

El presente proyecto de investigación dedico en primer lugar a mi esposo Luis Acosta, quien ha sido mi apoyo incondicional, mi amigo en esta travesía, quien siempre me motivó a seguir caminado por esta etapa universitaria; a mi hijo Luisito quien sufrió mi ausencia días enteros y entre llantos y risas me motivaba a no darme por vencida, finalmente a mis padres quienes me ayudaron a salir adelante.

Marcia Jaqueline Guamán Ashqui

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. METODOLOGÍA.....	5
2.1. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	5
2.1.1. Criterios de inclusión:.....	5
2.1.2. Criterios de exclusión:	5
2.2 Estrategia de Búsqueda.....	5
2.3 Tipo de estudio	6
2.3.1. Estudio retrospectivo	6
2.3.2. Estudio de tipo documental o bibliográfico.....	6
2.4. Métodos, procedimientos y población de estudio	6
2.4.1. Instrumentos y Técnicas	7
2.4.2. Selección de palabras clave o descriptores.....	7
2.5. Valoración de la calidad de estudios	10
2.5.1. Número de publicaciones por año	10
2.5.2. Promedio de conteo de citas (ACC) por cuartil y base de datos	11
2.5.3. Áreas de aplicación, ACC y base de datos	13
2.5.4. Valoración de artículos por área.....	14
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
3.1. Cirugía oral.....	15
3.1.1. Indicaciones	15
3.1.2. Contraindicaciones	16
3.1.3. Complicaciones	16
3.2. Bifosfonatos.....	18
3.2.1. Farmacocinética.....	18

3.2.2. Mecanismo de acción	19
3.2.3. Clasificación de los bifosfonatos	20
3.2.3.1 Bifosfonatos nitrogenados y no nitrogenados	20
3.2.3.2 Bifosfonatos según su vía de administración.	21
3.3. Tratamiento con bifosfonatos	22
3.3.1. Bifosfonatos y enfermedad ósea metastásica	22
3.3.2. Bifosfonatos y osteoporosis.....	23
3.3.3. Bifosfonatos y el periodonto.....	24
3.3.4. Bifosfonatos en el ámbito de la ortodoncia	26
3.4. Efectos adversos de los bifosfonatos	26
3.4.1. Osteonecrosis de los maxilares.....	26
3.4.1.1 Fisiopatología de la osteonecrosis	27
3.4.1.2 Presentación clínica de la osteonecrosis de la mandíbula	28
3.4.1.3 Presentación radiológica de la osteonecrosis de la mandíbula	29
3.4.1.4. Factores de riesgo	29
3.4.1.4.1. Fármacos potentes	30
3.4.1.4.2. Factores de riesgo locales	30
3.4.1.4.3. Anatomía local.....	31
3.4.1.4.4. Enfermedad oral concomitante.....	31
3.4.1.4.5. Factores de riesgo demográficos y sistémicos.....	32
3.4.1.4.6. Factores de riesgo genéticos.....	33
3.4.1.5. Estadificación y tratamiento de la osteonecrosis.	34
3.5. Consideraciones en el manejo odontológico quirúrgico en pacientes con tratamiento de bifosfonatos	35
3.5.1. Fase preoperatoria.....	36
3.5.2. Fase transoperatoria.....	37

3.5.3. Fase postoperatoria.....	37
3.5.4. Exodoncias.....	37
3.5.5. Cirugía perirradicular	42
3.5.6. Colocación de implantes dentales.....	42
3.6. Otras consideraciones	47
3.6.1. Osteogénesis imperfecta	47
3.6.2. Procesos endodónticos.....	48
3.7. Pausa farmacológica	51
3.7.1. Cese de la terapia antirresortiva antes de la extracción del diente u otros procedimientos que impliquen lesiones óseas.....	51
3.7.1.1. Terapia antirresortiva para la osteoporosis u osteopenia.....	51
3.7.1.2. Pacientes oncológicos que reciben terapia antirresortiva mensual.....	52
3.8. CTX Biomarcador biológico para detectar la Osteonecrosis de los maxilares.	52
3.9. Discusión	53
3.9.1. Análisis de las principales consideraciones que se deben tomar en cuenta en los procedimientos odontológico-quirúrgicos en pacientes que se encuentren bajo tratamiento de bifosfonatos	53
3.9.2. Efectos secundarios en procedimientos odontológico-quirúrgicos en pacientes que se encuentren bajo tratamiento de bifosfonatos	54
3.9.3. Factores de riesgo en los procedimientos odontológico-quirúrgicos en pacientes que se encuentren bajo tratamiento de bifosfonatos	54
4. CONCLUSIONES.....	56
5. PROPUESTA	57
6. BIBLIOGRAFÍA	58
7. ANEXOS	68
7.1 Anexo 1. Tabla de caracterización de artículos científicos escogidos para la revisión.....	68
7.2. Anexo 2. Tabla de metaanálisis utilizada para la revisión sistemática.....	69

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Términos de búsqueda y extracción de utilización en las bases de datos.	8
Tabla 2.	Metodología con escala y algoritmo de búsqueda.	9
Tabla 3.	Valoración de artículos por área.....	14
Tabla 4.	Área de aplicación por ACC y Factor de Impacto	14
Tabla 5.	Clasificación de los fármacos, dosis y vía de administración	22
Tabla 6.	Frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares inducida por los bifosfonatos.....	27
Tabla 7.	Estructuras anatómicas afectadas	31
Tabla 8.	Factores de riesgo importantes causantes de la osteonecrosis de los maxilares	33
Tabla 9.	Estadificación y tratamiento de la osteonecrosis.....	34
Tabla 10.	Exodoncias y sus consideraciones en pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos 39	
Tabla 11.	Estrategias de manejo según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales.	50

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	Número de publicaciones por año.	10
Gráfico 2.	ACC por cuartil y base de datos	12
Gráfico 3.	Áreas de aplicación, número de citas y base de datos	13
Gráfico 4.	Complicaciones mediatas de la cirugía oral	17
Gráfico 5.	Clasificación de los bifosfonatos	20
Gráfico 6.	Acción molecular de los bifosfonatos	21
Gráfico 7.	Bifosfonatos utilizados en la enfermedad ósea metastásica,	23
Gráfico 8.	Osteoporosis, etiología y factores de riesgo	24
Gráfico 9.	Tratamiento de los bifosfonatos y el periodonto	25
Gráfico 10.	Osteonecrosis de la mandíbula.....	29
Gráfico 11.	Hueso necrótico expuesto	45

RESUMEN

El presente trabajo investigativo abarca el análisis de las consideraciones del tratamiento odontológico quirúrgico de pacientes en terapia con bifosfonatos, por medio de una revisión bibliográfica de artículos científicos encontrados en bases de datos como Elsevier, Google Scholar, PubMed, Scielo, Scopus, Springer Link y Wiley Online Library, durante el período 2010 - 2020. Se recopilaron 101 artículos, a los cuales se evaluó su impacto por medio del sistema Scimago Journal Ranking (SJR) y la validación según el número de citas (ACC) mayor a 1,5 obteniendo un total de 70 artículos para la revisión sistemática. Los resultados mostraron que los bifosfonatos son fármacos que inhiben la resorción ósea, impiden la actividad normal de los osteoclastos, frenando la pérdida del tejido óseo y el riesgo a fracturas; además de tener afinidad por zonas de recambio óseo activo como los maxilares, donde puede potenciarse este efecto por infecciones propias de la boca, tratamientos que involucran hueso, actividad masticatoria y otras patologías que aumentan la tasa de recambio óseo, surgiendo de tal manera la osteonecrosis de los maxilares. Para impedir dicha patología, en primer lugar, se debe realizar un diagnóstico minucioso a nivel oral, identificar el tipo de bifosfonato administrado y el nivel de riesgo para el paciente, ya que los nitrogenados y la vía intravenosa se asocian altamente a dicha patología. Además, se debe evitar lesiones del tejido óseo, realizando procedimientos menos traumáticos, mantener una buena higiene oral con enjuagues de clorhexidina al 0,12%, impidiendo la proliferación bacteriana.

Palabras clave: Extracción dental, implantes dentales, bifosfonatos, osteonecrosis de los maxilares

ABSTRACT

The present research work covers the analysis of the considerations of the surgical dental treatment of patients on bisphosphonate therapy, by means of a bibliographic review of scientific articles found in databases such as Elsevier, Google Scholar, PubMed, Scielo, Scopus, Springer Link and Wiley Online Library, during the period 2010 - 2020. A total of 101 articles collected, from which selected those with an average citation count ACC, greater than 1.5, in addition to articles whose journal was in the Scimago Journal Ranking, finally obtaining 70 articles for the systematic review. The results showed that bisphosphonates are drugs that inhibit bone resorption, prevent the normal activity of osteoclasts, slowing down the loss of bone tissue and the risk of fractures; besides having an affinity for areas of active bone turnover such as the jaws, where this effect can be enhanced by infections of the mouth, treatments that involve bone chewing activity and other pathologies that increase the rate of bone turnover thus arising osteonecrosis of the jaws. With the administration of bisphosphonates, these alterations are not repaired; on the contrary, osteonecrosis of the jaws occurs. To prevent this pathology, first a thorough oral diagnosis should be avoided, performing less traumatic procedures, maintaining good oral hygiene with 0.12% chlorhexidine rinses, preventing bacterial proliferation. In addition, the type of bisphosphonate must be considered, since nitrogenous and intravenous routes are highly associated with this pathology, where there is the option of a pharmacological pause if the patient's systemic condition allows it.

Keywords: tooth extraction, dental implants, bisphosphonates, osteonecrosis of the jaws.

Reviewed by:
Mgs. Maritza Chávez Aguagallo
ENGLISH PROFESSOR
c.c. 0602232324

1. INTRODUCCIÓN

La presente investigación, aborda el tema de los bifosfonatos y el impacto que éstos poseen en el campo odontológico, detallando las consideraciones quirúrgicas que se debe tener en cuenta en los pacientes que se encuentren bajo este tipo de medicamentos, en base a una revisión bibliográfica de artículos y documentos de gran relieve.

La cirugía oral y los tratamientos periodontales invasivos, son procedimientos odontológicos comunes, que tienen como objetivo la eliminación de diversas patologías mediante técnicas y tratamientos concretos. Sin embargo, los odontólogos tanto generales como especialistas de diversas áreas, también se encuentran expuestos a un gran grupo de pacientes que reciben terapia con los bifosfonatos.⁽¹⁾

Los bifosfonatos son fármacos potentes que inhiben la resorción ósea, es decir privan el trabajo de las células osteoclasticas, actuando así de manera preventiva en la pérdida del tejido óseo y reduciendo el riesgo a fracturas; además de tener afinidad por zonas donde existe recambio óseo activo. Estos fármacos se usan de manera indiscriminada por los médicos, para tratar tumores, patologías óseas, osteopenias, entre otros, con el fin de evitar la metástasis en el hueso, alterando el metabolismo óseo a nivel tisular, celular y molecular. Por otro lado, según su vía de administración se clasifican en orales e intravenosos. Existe una diferencia notable en la potencia con ambos modos, ya que con la administración oral sólo el 1% de la dosis se absorbe por el tracto gastrointestinal mientras que con el modo intravenoso más del 50% de la dosis administrada está biodisponible, lo que hace que la dosis intravenosa sea más potente.⁽²⁾⁽³⁾

Para analizar la problemática, los antirresortivos orales se utilizan principalmente para el tratamiento de osteoporosis severa y osteogénesis imperfecta, mientras que los intravenosos se utilizan para reducir el dolor óseo, la enfermedad de Paget, la hipercalcemia de origen maligno, metástasis osteolíticas de tumores sólidos como el cáncer de mama o cáncer de próstata y el mieloma múltiple, pues debido a las complejas indicaciones de uso, hacen que la mayoría de estos tratamientos sean extensos, generando de tal manera efectos secundarios irreversibles como fracturas óseas atípicas, trastornos oculares y principalmente la osteonecrosis de los maxilares.⁽¹⁾⁽⁴⁾

Informes recientes han descrito la osteonecrosis de los maxilares como una complicación potencialmente relacionada con el uso a largo plazo de los bifosfonatos. Según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS), ⁽⁵⁾ el tejido óseo no suele cicatrizar tras procesos dentales invasivos, dejando el hueso expuesto durante 8 semanas en pacientes que no hayan recibido radioterapia.

De acuerdo con una investigación realizada por Marx et al.⁽⁶⁾ los pacientes que estaban bajo tratamiento con el medicamento mencionado presentaban exposición y avascularización ósea, con dolor asociado en un 14% en la zona mandibular, 80.5% en la zona maxilar y el 5.5% en ambas zonas anatómicas, relacionados principalmente con dolor e infección. De la misma manera este autor, sostenían que la mayoría de estos cuadros patológicos eran el resultado de extracciones dentales en un 77.7%, mientras que los casos restantes se desarrollaban de forma esporádica, es decir el 22.3%.

En Australia se han reportado casos de pacientes que se encuentran bajo tratamiento de bifosfonatos orales, y presentan un riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares con una incidencia del 0.01% al 0.04% y posterior a procesos dentales invasivos se incrementaba a 0.09% hasta 0.34%.⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Por otro lado, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales ⁽⁵⁾, indica que la incidencia de osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos intravenosos, varía de 0,8% a 12%, la cual puede aumentar con el tiempo y con los tratamientos invasivos a nivel oral. Según Hoefert et al.⁽⁹⁾ los antirresortivos intravenosos, suelen ser más agresivos, ya que poseen un nivel de toxicidad que impide una correcta cicatrización del tejido epitelial, haciendo que el hueso quede descubierto. Esto podría deberse a la elevada concentración de esos fármacos en los huesos maxilares.

Un estudio realizado en el año 2013 por Scoletta et al.⁽¹⁰⁾ en la ciudad de Turín (Italia); refieren acerca de un proceso de extracciones dentales a pacientes bajo tratamiento antirresortivo de carácter intravenoso, mediante la cual proceden con la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento en el lugar de la extracción dentaria, con control de infecciones local y sistémica obtenida por una higiene dental y terapia antibiótica; mencionado protocolo resulta ser exitoso en un con las pautas mencionadas.

En Latinoamérica, un estudio realizado en el año 2017 por Cedillo et al.⁽¹¹⁾ en la Universidad de La Salle Bajío de la ciudad de México, mencionan las precauciones clínicas en procedimientos que involucren hueso, los cuidados transoperatorios como, realizar el tratamiento de una manera menos invasiva evitando en lo posible el uso de motores quirúrgicos además de los cuidados posoperatorios como, terapia antibiótica, enjuagues con clorhexidina, monitoreo clínico y radiográfico. Además, dichos autores manifiestan que el 50 y el 60% de todos los casos de osteonecrosis de los maxilares se producen después de un procedimiento odontológico invasivo o por uso prolongado de estos fármacos.

A nivel nacional, la Universidad San Francisco de Quito ⁽¹²⁾ en el año 2019, propone un tratamiento adyuvante en los procesos de extracción dental a pacientes que estaban bajo tratamiento de bifosfonatos orales; dicho tratamiento lo realizan a través de la aplicación de un coágulo de plasma rico en fibrina que es utilizada como relleno en el lugar del defecto óseo, pues la zona presentaba exposición del hueso, dolor, y presencia de material purulento, dando como resultado una correcta cicatrización de tejidos blandos en la zona afectada.

Considerando la problemática del estudio, se puede detallar una serie de información científica indagando de manera objetiva sobre los métodos de cirugía oral en pacientes que se encuentren bajo este tipo de tratamiento, mediante el estudio y análisis de documentos científicos de gran impacto, de tal modo ya en la práctica también se pueda direccionar al paciente sobre las medidas apropiadas que debe tomar en cuenta antes y después del procedimiento.

El actual trabajo investigativo, es de vital importancia realizarlo para profundizar el conocimiento acerca de las pautas a considerar en los procedimientos dentales invasivos que involucren hueso, frente a pacientes con tratamiento antirresortivo, creando interés por un tema poco conocido pero importante en el área práctica; además de ser pertinente ya que servirá como guía en las técnicas invasivas en pacientes que se encuentren bajo este tipo de fármacos, concientizando al personal odontológico y médico ya que es de vital importancia la prescripción de estos medicamentos de forma adecuada, al igual que la comunicación con los galenos, pues hay pacientes diagnosticados con diferentes tipos de cáncer que requieren de atención oral antes de empezar con terapia de bifosfonatos. El proyecto es viable, por contar con amplia información científica actualizada, misma que servirá como fuente de consulta brindando datos importantes para odontólogos y estudiantes de odontología.

La presente investigación tiene como finalidad analizar las principales consideraciones que se deben tomar en cuenta en los procedimientos odontológico quirúrgicos en pacientes que se encuentren bajo tratamiento de bifosfonatos, además de describir los factores de riesgo en dicho procedimiento y finalmente detallar los efectos secundarios, mediante una revisión bibliográfica de artículos científicos publicados en los últimos 10 años utilizando la base de datos de PudMed, Google Scholar, Scielo y Elsevier.

Palabras clave: Extracción dental, implantes dentales, bifosfonatos, osteonecrosis de los maxilares

2. METODOLOGÍA

La presente revisión bibliográfica se basa mediante un análisis de artículos científicos publicados en bases de datos validados con relevancia académica, en un período comprendido entre los años 2010 y 2020, que de forma sistémica fueron enfocados en las variables dependiente (tratamiento odontológico quirúrgico) y variable independiente (pacientes en terapia con bifosfonatos).

2.1. Criterios de Inclusión y Exclusión

2.1.1. Criterios de inclusión:

Artículos científicos validados de relevancia académica acerca de las consideraciones sobre el tratamiento odontológico quirúrgico de pacientes en terapia con bifosfonatos orales e intravenosos.

Artículos científicos, estudios e investigaciones, revisiones sistemáticas de la literatura, metaanálisis, series de casos, ensayos clínicos aleatorizados, estudios in vitro, que se han publicado los últimos 10 años.

Artículos científicos publicados en inglés y español.

Artículos científicos publicados según su requerimiento de promedio general de conteo de citas (Average Citation Count -ACC) y la evaluación del factor de impacto de la revista en la que fue publicado el artículo según el Scimago Journal Ranking (SJR).

2.1.2. Criterios de exclusión:

Artículos que no poseen rigurosidad académico-científica y originalidad.

Artículos que no corresponden al tema

2.2 Estrategia de Búsqueda

La búsqueda sistemática y objetiva de la literatura se ejecutó mediante el análisis y observación, que se realizó en base a una revisión bibliográfica, obteniendo información de la base de datos

reconocidas como Google Scholar, Science Direct, PubMed, Springer Link, Scopus, Elsevier, Redalyc, Wiley Online Library y Scielo. Los artículos científicos se seleccionaron de acuerdo a criterios de exclusión e inclusión, número de referencias y la relevancia de la revista en el que se emitió el artículo.

2.3 Tipo de estudio

2.3.1. Estudio retrospectivo

Se agregó la totalidad de la investigación destacada acerca de las consideraciones sobre el tratamiento odontológico quirúrgico de pacientes en terapia con bifosfonatos, estableciéndose en artículos científicos de mérito.

2.3.2. Estudio de tipo documental o bibliográfico

El estudio corresponde a un tipo de investigación documental o bibliográfico, en razón de que se ha recurrido a fuentes secundarias de información correspondientes a artículos científicos académicos de las principales bases de datos científicas, las cuales mediante un proceso de análisis documental se establecen conclusiones, comparaciones y revisiones para llegar a los objetivos propuestos.

2.4. Métodos, procedimientos y población de estudio

La investigación registrada procede a partir de las indagaciones de artículos científicos con base de datos validados y de gran relevancia. Los artículos se seleccionaron tomando en cuenta los criterios de exclusión e inclusión, además del Average Count Citation (ACC), así como también el factor de impacto de la revista divulgada en el Scimago Journal Ranking (SJR), en donde los artículos se establecen en cuatro cuartiles (Q1, Q2, Q3, Q4).

La exploración inicial mostró como resultado un conteo de 15.300 artículos, luego de aplicarse los criterios de exclusión e inclusión hubo una derivación de 3.811 publicaciones de los cuales se redujeron a 352 por medio del análisis de sus resúmenes y pertinencia al tema con las palabras clave como: Bisphosphonates, Bisphosphonates in dentistry, Oral surgery and bisphosphonates, periodontal surgery and bisphosphonates, Osteonecrosis of the jaws. Teniendo en cuenta los criterios de selección puntuales para el análisis de los documentos, fueron elegidos 101 artículos

para seguidamente, efectuar la selección basada en el promedio de conteo de citas (Average Citation Count = ACC), la misma que calcula el grado de relevancia del artículo, fundamentándose en las citas efectuadas en Google Scholar, con un valor mínimo estimado de 1,5 como de impacto moderado. Mediante dichos criterios se obtuvieron 70 artículos válidos, los cuales se revisaron y analizaron su contenido y aportes.

2.4.1. Instrumentos y Técnicas

El instrumento utilizado fue una lista de cotejo y la técnica para la recolección de datos fue la observación.

2.4.2. Selección de palabras clave o descriptores

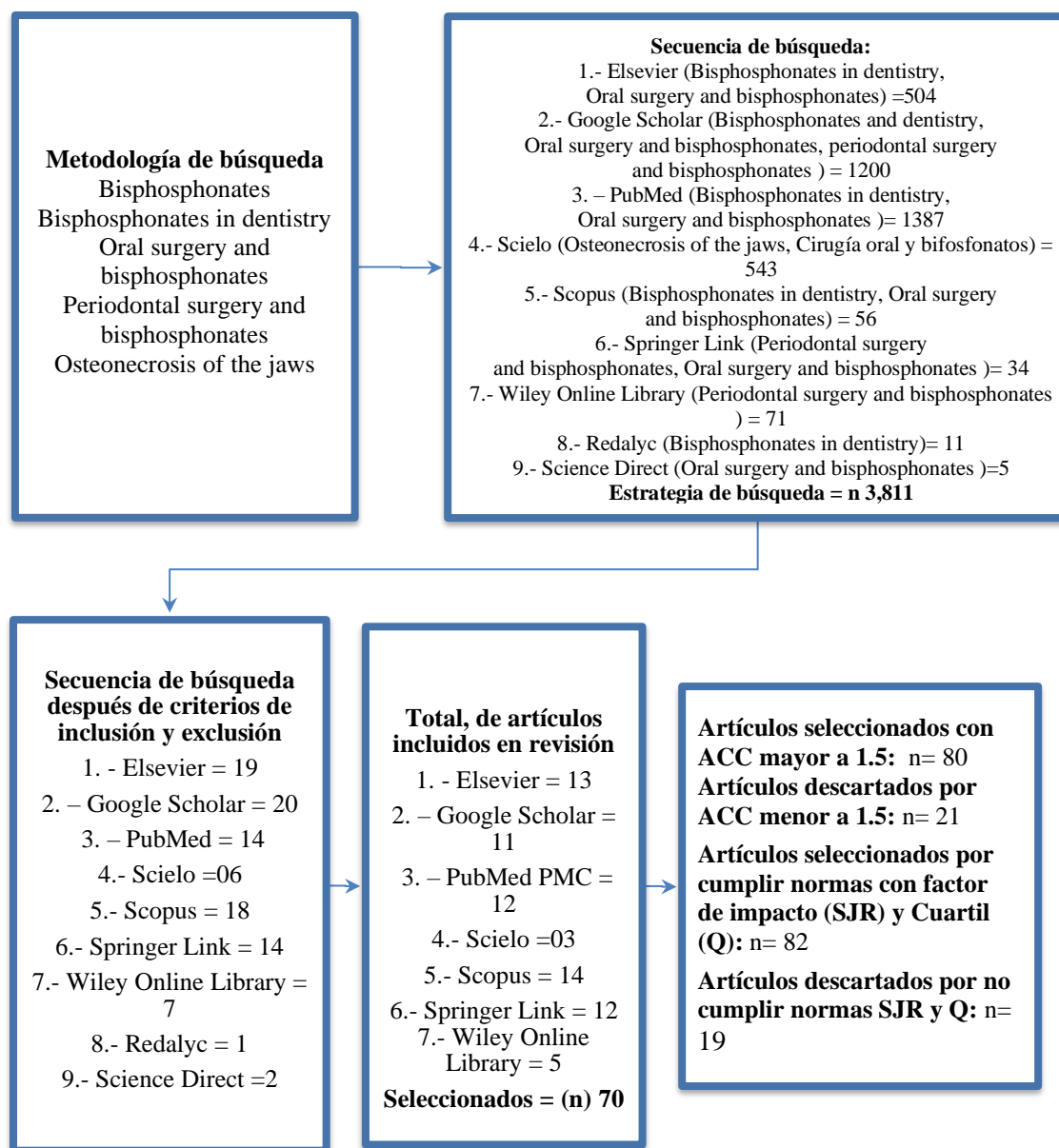
Se utilizó los términos: Bisphosphonates, Bisphosphonates in dentistry, Oral surgery and bisphosphonates, periodontal surgery and bisphosphonates, Osteonecrosis of the jaws.

Los operadores lógicos que se utilizó fueron AND, IN que combinándose con las palabras claves contribuyeron a la búsqueda de artículos admitidos para la investigación.

Tabla 1. Términos de búsqueda y extracción de utilización en las bases de datos.

FUENTE	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA
Elsevier	Bisphosphonates in dentistry
	Oral surgery and bisphosphonates
	Periodontal surgery and bisphosphonates
Google Scholar	Bisphosphonates and dentistry
	Oral surgery and bisphosphonates
	Periodontal surgery and bisphosphonates
PubMed (PMC)	Bisphosphonates in dentistry
	Oral surgery and bisphosphonates
Scielo	Osteonecrosis of the jaws
	Cirugía oral y bifosfonatos
Scopus	Bisphosphonates in dentistry
	Oral surgery and bisphosphonates
Springer Link	Periodontal surgery and bisphosphonates
	Oral surgery and bisphosphonates
Wiley Online Library	Periodontal surgery and bisphosphonates
Redalyc	Bisphosphonates in dentistry
Science Direct	Oral surgery and bisphosphonates

Tabla 2. Metodología con escala y algoritmo de búsqueda.



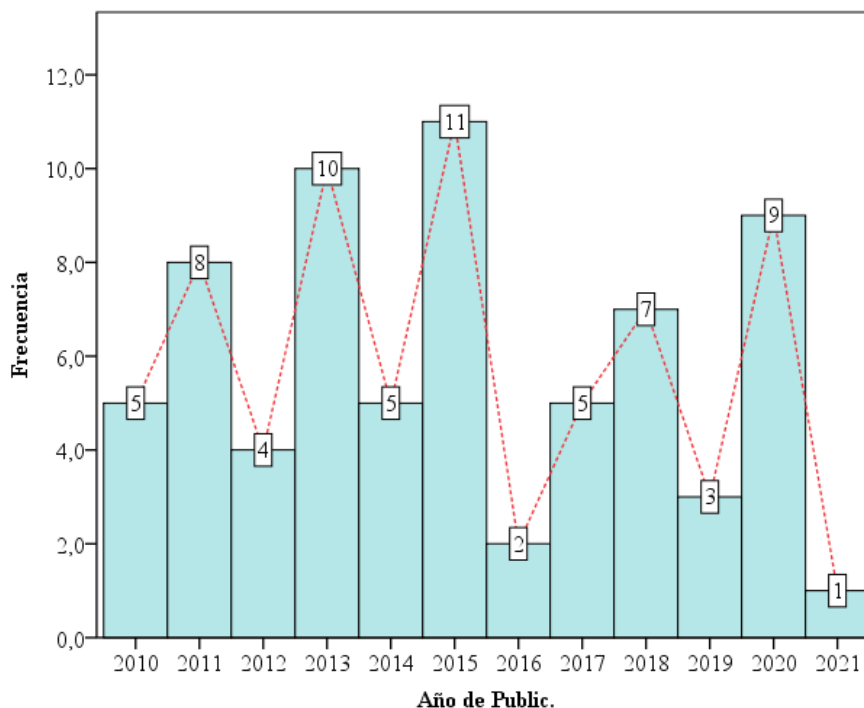
La investigación fue documental, donde se llevó a cabo los procesos de recolección de datos relevantes, logrando alcanzar los objetivos planteados, realizando tablas de información y una matriz de caracterización.

2.5. Valoración de la calidad de estudios

2.5.1. Número de publicaciones por año

En el Gráfico Nro.1 se observa la totalidad de artículos científicos publicados entre los años 2010 a 2021, acerca de las consideraciones sobre el tratamiento odontológico quirúrgico de pacientes en terapia con bifosfonatos, y que dichos artículos se obtuvieron de bases de datos de importancia científica. De acuerdo con el análisis, se puede observar que existe una tendencia de publicación en los últimos 10 años siendo los años 2013, 2015 y 2019 los de mayor publicación en las bases de datos consultadas existen picos bajos de publicación con un número de artículos de al menos dos reportados en el año 2016 y a comienzos del año 2021 se indica la publicación de al menos un artículo.

Gráfico 1. Número de publicaciones por año.

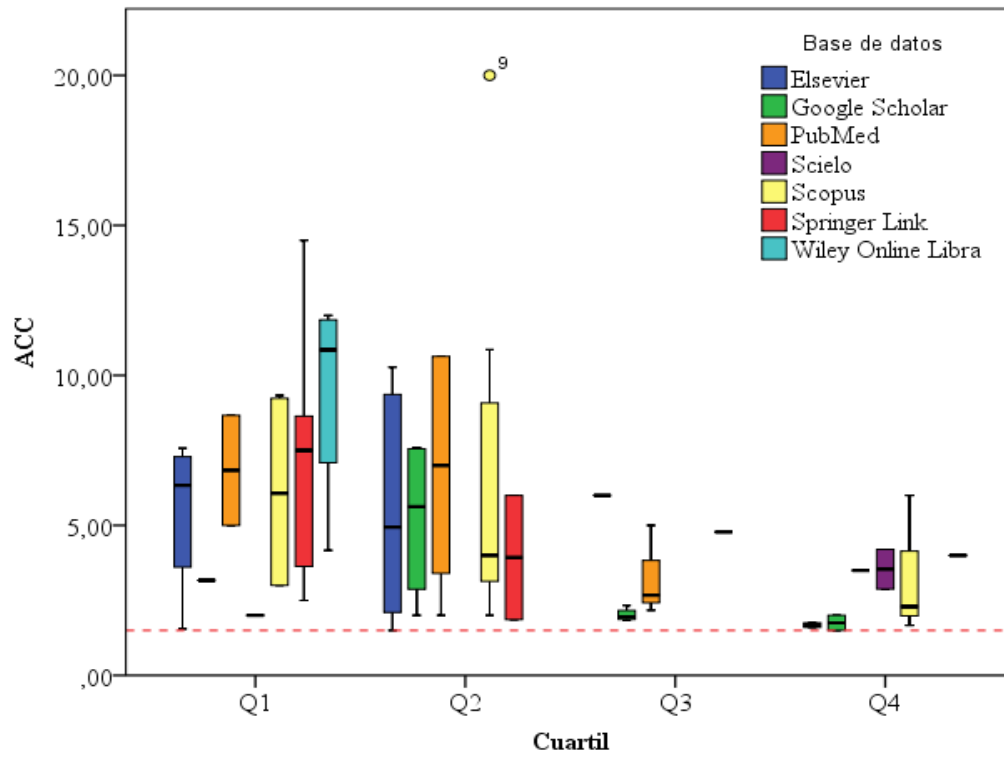


Fuente: revisión general de artículos procesados en SPSS v25

2.5.2. Promedio de conteo de citas (ACC) por cuartil y base de datos

El Gráfico Nro. 4 representa los artículos por cuartil incluyendo la relación con el valor ACC, es decir artículos que generaron un factor de impacto y poseen un ACC mayor de 1,5 respectivamente. En el segmento del cuartil 1 preponderan la base de datos Springer Link con un promedio de conteo de citas aproximado de 14, seguido de Scopus con publicaciones por encima de 3 y menores a 10 ACC, Wiley Online Library que también posee grado de relevancia cerca de 13 en el promedio de conteo de citas, del mismo modo la base de datos Elsevier y PubMed cuentan con un aproximado de 10 ACC. En el cuartil 2 destaca Scopus por encima de 1,5 y menor a 12 ACC, seguido con PubMed con alrededor de 11 ACC, de la misma forma Elsevier con promedio de conteo de citas mayor a 1,5 y menor a 11, finalmente con Google Scholar y Springer Link con un promedio de conteo de citas aproximado a 10. En la sección del cuartil 3 resalta la base de datos PubMed con un ACC de 5, seguido de Google Scholar con un promedio de conteo de citas mayor a 1,5, además existe una unidad por cada base científica, deduciendo que un conjunto mínimo de los artículos parte desde 5 hasta 7 (ACC) aproximadamente. Finalmente, en el segmento de la base de datos que conforman el cuartil 4 existe el predominio de Scopus, Scielo y Google Scholar con un promedio de conteo de citas mayor a 1,5 y menor a 6. Destacan además la presencia de publicaciones con datos ACC muy atípicos debido a que los mismos han sido citados por la colectividad académica de manera relevante demostrando la calidad de su contenido. En conclusión, 70 artículos poseen un nivel de impacto moderado en un 100%, destacando cuartil 1 y 2 con la base de datos de Scopus, seguido de PubMed y posteriormente Elsevier, Springer Link, Google Scholar, Wiley Online Library y Scielo con un ACC mayor a 1,5.

Gráfico 2. ACC por cuartil y base de datos

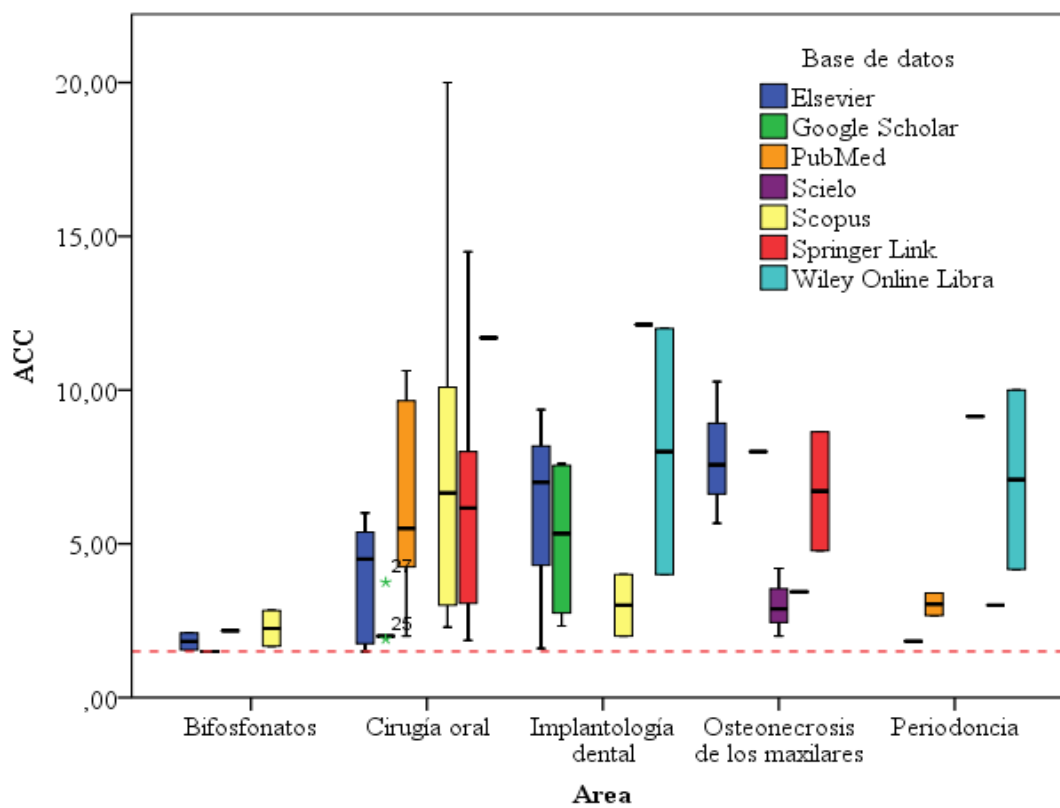


Fuente: Revisión general de artículos procesados en SPSS v25.

2.5.3. Áreas de aplicación, ACC y base de datos

El Gráfico Nro. 5 se señala las áreas de aplicación en base a términos de mayor relación con el tema, en donde las áreas como bifosfonatos, cirugía oral, implantología dental, osteonecrosis de los maxilares y periodoncia fueron preponderantes con respecto a la publicación de artículos, liderando el área de cirugía oral con la base de datos Scopus, Springer Link y PubMed con un promedio de conteo de citas (ACC) alto, seguido del área de implantología dental que posee mayor cantidad de artículos en Wiley Online Library, Elsevier y Google Scholar, con un índice ACC por debajo de los 15, mientras tanto el área de periodoncia existe tendencia de publicación por las revistas Wiley Online Library y PubMed con aproximadamente 10 ACC, por otra parte en el área de osteonecrosis de los maxilares se resalta artículos científicos de Springer Link y Scielo con un promedio de conteo de citas mayor a 1,5 y menor a 10 ACC, finalmente el área de bifosfonatos, siendo este la minoría, resalta artículos de bases científicas como Scopus y Elsevier con un conteo de promedio de citas menor a 5 ACC.

Gráfico 3. Áreas de aplicación, número de citas y base de datos



Fuente: Revisión general de artículos procesados en SPSS v25.

2.5.4. Valoración de artículos por área

En la tabla Nro. 5 se aprecia las áreas de aplicación referente al tema en estudio, de las cuales el que cuenta con más artículos científicos es el área de cirugía oral con 45 artículos y con un promedio ACC de 5,64, seguido del área de osteonecrosis de los maxilares con 22 artículos destacados con un promedio de conteo de citas de 3,18, siendo estos los más preponderantes. La gran parte de las publicaciones científicas son casos y controles, es decir de tipo cuantitativo.

Tabla 3. Valoración de artículos por área

Área de Aplicación	Nro Artículos	Promedio ACC	Publicación Diseño del Estudio			Colección de Datos		
			Artículos	Caso-control	Revisión Bibliográfica	Cualitativo	Cuantitativo	Cuali-Cuanti
Bifosfonatos	13	1,47	13	1	12	10	0	3
Cirugía oral	45	5,64	45	35	10	10	31	4
Periodoncia	9	3,91	9	4	5	5	4	0
Implantología dental	12	6,06	12	6	6	6	6	0
Osteonecrosis de los maxilares	22	3,18	22	5	17	16	5	1
Total	101	4,05	101	51	50	47	46	8

Fuente: Revisión general de artículos procesados en SPSS v25.

La Tabla Nro. 6 muestra el área de aplicación relacionada con el ACC válido y cumplimiento del factor de impacto SJR. La mayoría de artículos se encuentra en el área de Cirugía oral, con 35 documentos científicos, seguido del área de implantología dental con 12 artículos de importancia, éstos mencionados destacan tanto en el ACC mayor a 1,5 y poseen factor de impacto Q1, Q2, Q3, Q4.

Tabla 4. Área de aplicación por ACC y Factor de Impacto

Área de Aplicación	Nro Artículos	
	ACC válido	Publicacion FI -SJR
Bifosfonatos	6	6
Cirugía oral	35	35
Periodoncia	7	7
Implantología dental	12	12
Osteonecrosis de los maxilares	10	10
Total	70	70

Fuente: Revisión general de artículos procesados en SPSS v25.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Cirugía oral

La cirugía oral corresponde a un área de especialidad en el campo de la odontología que se ocupa de la prevención, diagnóstico y tratamiento de las patologías congénitas y adquiridas de los tejidos blandos y duros de la boca. La cirugía bucal engloba diferentes procedimientos entre los cuales se puede mencionar desde las exodoncias simples, hasta actos quirúrgicos como: incisiones, osteotomías, odontosección, regularización, sutura, biopsias de la mucosa oral, entre otros. Las tasas de complicaciones de cirugía bucal varían según el tipo de procedimiento.^{(13) (14)}

La exodoncia es uno de los procedimientos más comunes en cirugía oral y su objetivo es remover dientes afectados con alguna patología que comprometa la salud del individuo, siendo los terceros molares los más frecuentes. La extracción puede ser un procedimiento simple o complejo y esto dependerá de los factores que afectan su remoción. En el caso de los dientes inferiores estos factores corresponden a: el grosor de la cortical mandibular en comparación a la maxilar y la cercanía con el nervio alveolar inferior, si el diente se encuentra incluido, erupcionado o semierupcionado y la necesidad de realizar un colgajo, osteotomía u odontosección, el grado de impactación, la edad del paciente, experiencia del cirujano, tiempo de cirugía y las consideraciones anatómicas del diente.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

3.1.1. Indicaciones

La ausencia dentaria provoca en el paciente una variación estética, psicológica y funcional, esta última implica en la actividad de masticación, alimentación, maloclusiones y por ende trastornos en la articulación temporomandibular; pese a ello existen indicaciones para que el proceso de exodoncia se efectúe en el paciente, como son: caries dental, enfermedad periodontal, fracturas dentarias, dientes retenidos, dientes supernumerarios, dientes erupcionados con anomalías de posición, dientes temporales, dientes relacionados con quistes y tumores, dientes con focos de infección, además de variadas indicaciones protésicas, ortodóncicas y estéticas.⁽¹⁴⁾

3.1.2. Contraindicaciones

Se trata de condiciones locales y generales, que requieren un retraso en el procedimiento quirúrgico ya que podría generar riesgos en el acto, o posterior a ello. Entre las contraindicaciones locales se encuentran infecciones odontógenas, infecciones producidas por el tercer molar, infecciones de la mucosa bucal y tumores malignos; mientras tanto que las consideraciones generales se fundamentan en enfermedades sistémicas como diabetes, infartos al miocardio, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal crónica, VIH y sobre todo el factor más importante en el presente estudio, los pacientes con tratamiento de bifosfonatos a causa de osteoporosis o tumores malignos. ⁽¹⁴⁾

3.1.3. Complicaciones

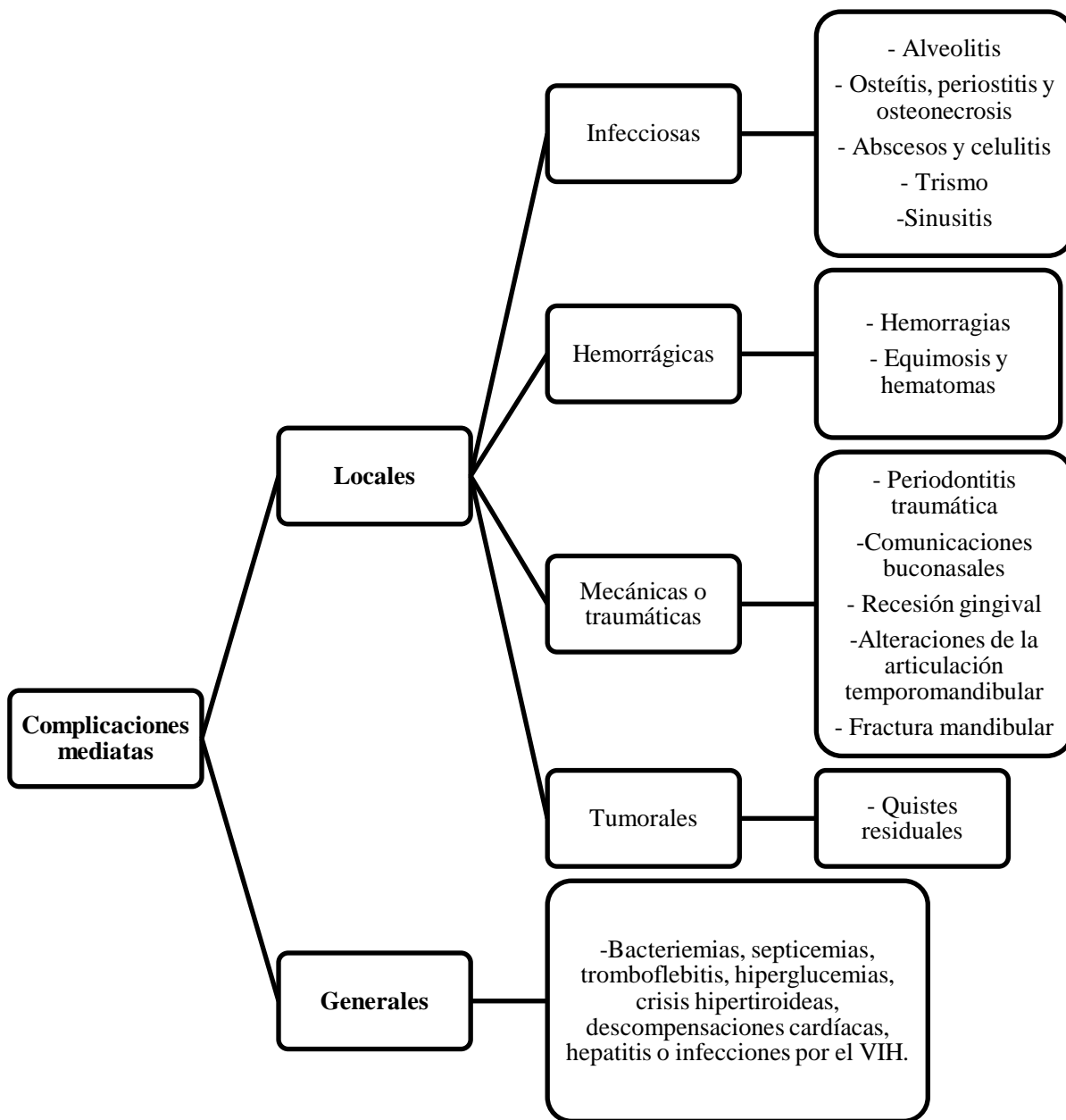
Las complicaciones pueden ocurrir durante o después de la realización del acto quirúrgico y de acuerdo con el tiempo de evolución, estas serán inmediatas o postoperatorias. ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Las complicaciones inmediatas, suceden durante el acto quirúrgico, y estas se clasifican a su vez en generales y locales. Las de alcance general son por la anestesia, y pueden presentarse como cuadros de dolor torácico o abdominal, dificultad respiratoria o alteraciones del nivel de conciencia (mareo, síncope, confusión, estupor y coma). El episodio más común en los pacientes es el mareo, durante las maniobras de la extracción o por el simple hecho de ver el diente ya extraído. Por otra parte, las complicaciones inmediatas locales se clasifican, desde un punto de vista práctico, en los siguientes grupos: ⁽¹⁴⁾

- Dentarias: Fracturas dental o del diente adyacente.
- Óseas: Fracturas de la tuberosidad, fractura de suelo nasal o sinusal, fractura mandibular y luxación de la articulación temporomandibular.
- Tejidos blandos: Quemaduras, hemorragias, desgarros y heridas
- Nerviosas: Lesión de dentario inferior, mentoniano, lingual, lesión del palatino anterior, e infraorbitario.
- Otras complicaciones: Desplazamiento del diente a otras regiones, enfisema subcutáneo, fractura del instrumental, eliminación de prótesis u obturaciones vecinas o inclusive la muerte. ⁽¹⁴⁾

Por otro lado, las complicaciones mediatas suceden de forma secundaria, apareciendo en horas, días, semanas o meses después de la exodoncia. Pueden ser locales o generales.⁽¹⁴⁾

Gráfico 4. Complicaciones mediatas de la cirugía oral



Fuente: Tomado de ⁽¹⁴⁾

La etiología es variada, en muchos casos se debe a factores asociados a la técnica quirúrgica, estado de la pieza dentaria, o patología concurrente. A pesar de ser un procedimiento rutinario, los pacientes han informado complicaciones que van entre 1% hasta 30,9%. Esta dispersión de los datos en los distintos estudios se puede explicar por causas metodológicas, derivadas del paciente y del tratamiento. La complicación post extracción más frecuente es la alveolitis y ocurre con una frecuencia que varía desde el 0 al 35% de todas las extracciones dentales. Otras de las complicaciones más comúnmente reportadas son las hemorragias, parestesia del nervio mandibular, dolor e infecciones.⁽¹³⁾

Los pacientes en tratamiento con bifosfonatos a causa de osteoporosis o de tumores malignos, es preciso considerar los factores de riesgo, el estudio clínico, las medidas preventivas y las pautas de actuación, por el inmunocompromiso con el riesgo de infecciones oportunistas (microbianas, fúngicas o víricas) y sobre todo de osteonecrosis.⁽¹⁴⁾

3.2. Bifosfonatos

Los bifosfonatos son fármacos análogos de los pirofosfatos endógenos ⁽¹⁵⁾, que se fijan al hueso actuando como potentes inhibidores de los osteoclastos, utilizados para la prevención y el tratamiento de enfermedades con reabsorción ósea de tipo oncológica como el mieloma múltiple, la hipercalcemia tumoral o las metástasis óseas por cáncer, y no oncológicas como la osteoporosis, la enfermedad de Paget y la osteogénesis imperfecta.⁽¹⁴⁾

Por otro lado, existen además ciertos medicamentos que actúan de forma similar que los bifosfonatos, previniendo y tratando problemas óseos, entre los cuales destaca el denosumab, un anticuerpo monoclonal humano IgG2 que inhibe el ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL), proteína que se encuentra presente en la formación de osteoclastos, la activación, y reabsorción de los mismos y al inhibirse su función, bloquea la maduración y la supervivencia de estas células. Tiene una vida media de 25 a 32 días.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

3.2.1. Farmacocinética

Tras la administración intravenosa de bifosfonatos, aproximadamente el 30%-80% de la dosis se excreta por la orina. La vida media de los bifosfonatos en el torrente sanguíneo es muy corta y oscila entre los 30 minutos a 2 horas, pero una vez absorbidos por el tejido óseo puede persistir

durante más de 10 años.⁽⁴⁾ Mientras tanto la administración oral de bifosfonatos da lugar a menos del 1% de absorción en el tracto gastrointestinal. La absorción oral se reduce cuando el fármaco se administra con comidas, especialmente en presencia de calcio y hierro. Los bifosfonatos no se metabolizan in vivo, sino que se excretan de forma inalterada por los riñones.⁽¹⁸⁾

3.2.2. Mecanismo de acción

Los bifosfonatos presentan una gran afinidad por el calcio facilitando su unión a la matriz ósea, la hidroxiapatita. En los procesos de remodelación ósea, estos fármacos son captados por las células osteoclasticas en su citoplasma, produciendo la inhibición de su función, así como la inducción de la apoptosis o muerte celular.⁽¹⁴⁾ Concretamente éstos fármacos presentan cuatro principales mecanismos de acción y éstos son: inhibición de la calcificación, inhibición de la resorción ósea, efectos antitumorales y antiangiogénicos.⁽¹⁸⁾

Inhibición de la calcificación: Los bifosfonatos inicialmente se utilizaron para el tratamiento de la calcificación ectópica (por ejemplo, la calcificación de los tejidos blandos). Sin embargo, ahora se ha descubierto que los bifosfonatos también pueden perjudicar la mineralización de los tejidos calcificados normales, como el hueso, el cartílago, la dentina, el esmalte y el cemento.⁽¹⁸⁾

Inhibición de la resorción ósea: Los bifosfonatos tienen acciones directas sobre los osteoclastos, donde inhiben su actividad en la superficie ósea, y acortan el tiempo de vida de los mismos.⁽¹⁸⁾

Efectos antitumorales: Los bifosfonatos que contienen nitrógeno, especialmente el ácido zolendrónico, presentan efectos antitumorales directos. No sólo inhiben la proliferación e inducen la apoptosis de células cancerosas cultivadas, sino que además interfieren en la adhesión de las células cancerosas a la matriz ósea e inhiben la migración y la invasión de las células.⁽¹⁸⁾

Efectos antiangiogénicos: Particularmente el ácido zolendrónico tiene potentes propiedades antiangiogénicas, mediadas por la inhibición de los factores de crecimiento FGF (factor de crecimiento de fibroblastos básico) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).⁽¹⁸⁾

Receptor activador del factor nuclear kappa-B inhibidor del ligando: Anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL)⁽¹⁶⁾, presentes en la estructura de los bifosfonatos, mismos que inhabilitan la transmisión de señales dependientes

de RANKL, cascadas que normalmente conducen a la formación y activación de los osteoclastos.⁽¹⁹⁾

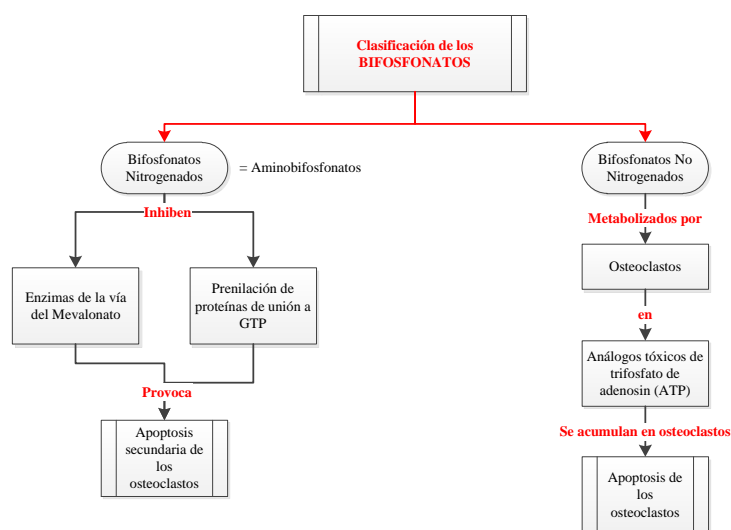
La formación del hueso tarda aproximadamente de 4 a 6 meses bajo el control de los osteoblastos, mismos que desarrollan osteoprotegerina (OPG), una proteína inhibidora de la función de los osteoclastos, la cual está en modo de competencia con las proteínas estimulantes de las células osteoclásticas conocidos como RANKL, para así evitar la unión con el receptor de membrana (RANK) del osteoclasto, impidiendo de tal modo la resorción ósea y manteniendo el equilibrio óseo. Una vez que los osteoblastos y osteocitos cumplen su período de vida, la secreción de OPG disminuye permitiendo a los osteoclastos superar esta inhibición y ser capaces de reconocer al hueso que es vulnerable a ser reabsorbido. Así, mantienen el esqueleto en una dinámica de renovación de hueso elástico joven, capaz de responder a las tensiones que es sometido.⁽²⁰⁾

3.2.3. Clasificación de los bifosfonatos

Los bifosfonatos se dividen en dos clases distintas: según su mecanismo molecular de acción, es decir si son nitrogenados o no y según su vía de administración, oral e intravenoso.

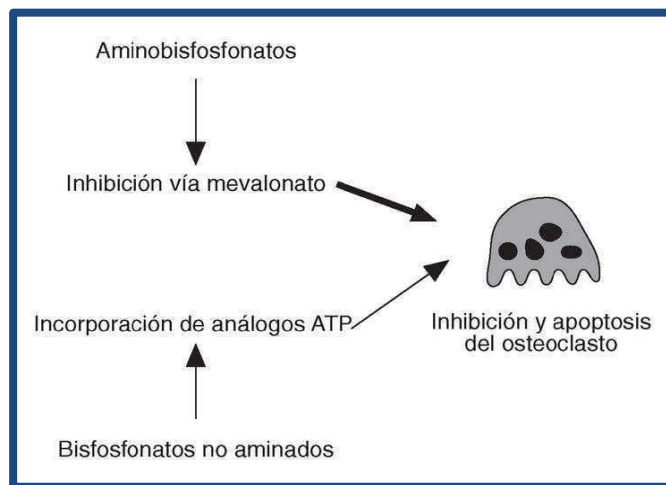
3.2.3.1 Bifosfonatos nitrogenados y no nitrogenados

Gráfico 5. Clasificación de los bifosfonatos



Elaborado por: Marcia Jaqueline Guamán Ashqui

Gráfico 6. Acción molecular de los bifosfonatos



Fuente: Tomado de ⁽⁴⁾

3.2.3.2 Bifosfonatos según su vía de administración.

- a) **Bifosfonatos orales.** - Este grupo de bifosfonatos generalmente son utilizados para tratar la osteoporosis y deficiencias óseas, dosificándose de manera diaria o semanalmente según el caso, además cuentan con una escasa absorción, debido a que su filtración inicial se realiza por difusión pasiva en el estómago e intestinos, por lo que la presencia intraluminal de alimentos causa este proceso, también esta clase de bifosfonatos para ciertos pacientes es incómoda su administración. Los bifosfonatos orales más utilizados son, el Alendronato, Clodronato, Etidronato, Risedronato y Tiludronato.⁽⁴⁾⁽¹¹⁾
- b) **Bifosfonatos intravenosos.** - Los bifosfonatos intravenosos son utilizados para tratar las hipercalcemias severas, pero comienzan a producir sus efectos días posteriores a su aplicación. Esta clase de bifosfonatos son los que mayor riesgo generan para el desarrollo de complicaciones, siendo una de las principales la osteonecrosis de los maxilares, todo dependerá a su vez de la prolongación de la terapia, y el manejo efectivo en la práctica odontológica.⁽⁷⁾ Los bifosfonatos intravenosos más utilizados son, el Ácido Ibandrónico o Ibandronato, Pamidronato y el Zoledronato.⁽¹¹⁾

Tabla 5. Clasificación de los fármacos, dosis y vía de administración

Nombre	Dosis (mg)	Vía	Administración	N-BF
Etidronato	400	Oral	Intermitente	No
Clodronato	800	Oral	Diario	No
	300	IV	Intermitente	No
Tiludronato	200	Oral	Intermitente	No
Pamidronato	30-90	IV	Intermitente	Si
	200-600	Oral	Intermitente	Si
Alendronato	10	Oral	Diario	Si
	70	Oral	Semanal	Si
Risedronato	5	Oral	Diario	Si
	35	Oral	Semanal	Si
Zoledronato	4-5	IV	Intermitente	Si
Ibandronato	2,5	Oral	Diario	Si
	150	Oral	Mensual	Si
	3	IV	Intermitente	Si

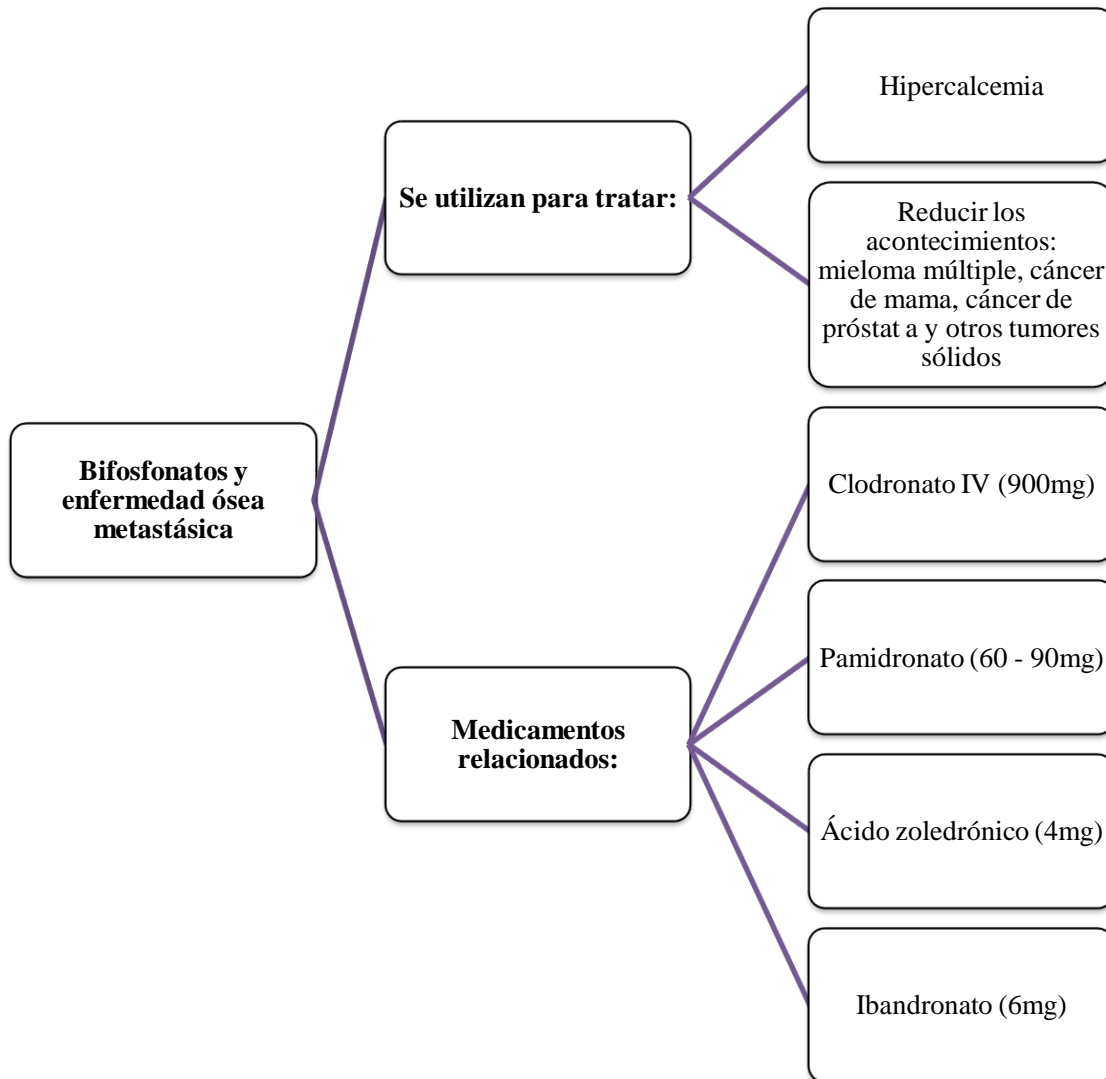
Fuente: Tomado de ⁽²⁾

3.3. Tratamiento con bifosfonatos

3.3.1. Bifosfonatos y enfermedad ósea metastásica

Los bifosfonatos se utilizan en la enfermedad ósea metastásica para tratar la hipercalcemia y reducir los acontecimientos esqueléticos en pacientes con mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata y otros tumores sólidos, además reducen el dolor óseo y mejoran la calidad de vida. Los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad ósea relacionada con la malignidad incluyen el clodronato intravenoso (Bonefos 900 mg), pamidronato (Aredia 60 o 90 mg), el ácido zoledrónico (Zometa 4 mg) y el ibandronato (Boniva 6 mg) en infusión cada 3 ó 4 semanas.⁽¹⁸⁾

Gráfico 7. Bifosfonatos utilizados en la enfermedad ósea metastásica,



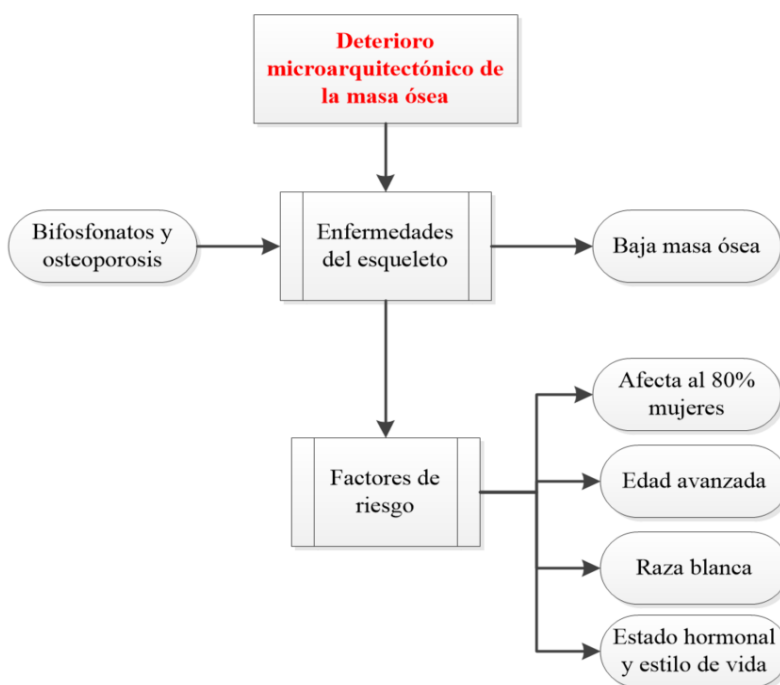
Elaborado por: Marcia Jaqueline Guamán Ashqui

3.3.2. Bifosfonatos y osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad del esqueleto caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro microarquitectónico del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad y la susceptibilidad a las fracturas. Según la Fundación Nacional de Osteoporosis de EE.UU., ⁽²¹⁾ se estima que más de 10 millones de personas tenían osteoporosis, siendo el 80% mujeres. Además,

la edad avanzada, la raza blanca, el estado hormonal, el estilo de vida y la dieta son sólo algunos factores de riesgo implicados en el desarrollo de la osteoporosis. Los bifosfonatos orales alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel) e ibandronato (Boniva) son los fármacos más recetados para el tratamiento de la osteoporosis en todo el mundo. Los nuevos desarrollos en esta clase incluyen la administración intravenosa de ibandronato (Boniva) 3 mg cada tres meses, o zoledronato (Reclast) 5 mg por año.⁽¹⁸⁾ Finalmente la incidencia de osteonecrosis de los maxilares en dichos pacientes oscila entre el 0,001 y el 0,15%.⁽²²⁾

Gráfico 8. Osteoporosis, etiología y factores de riesgo



Elaborado por: Marcia Jaqueline Guamán Ashqui

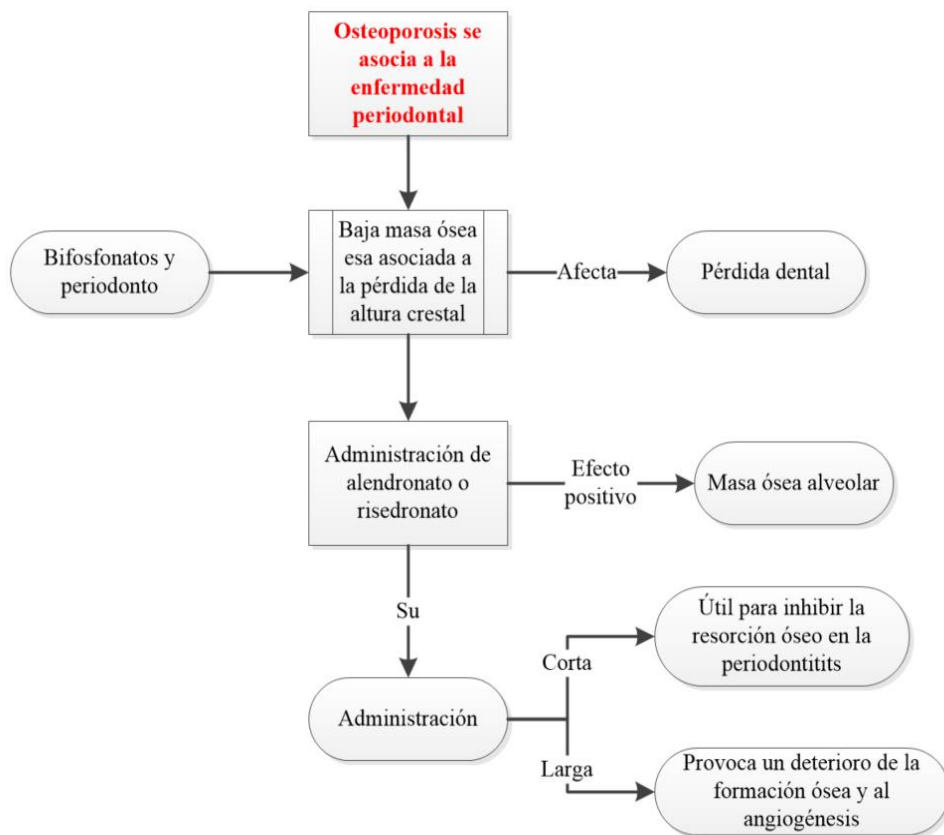
3.3.3. Bifosfonatos y el periodonto

La periodontitis es una enfermedad infecciosa que provoca inflamación en los tejidos de soporte de los dientes. Las pruebas actuales apoyan la asociación de la osteoporosis con la aparición y progresión de la enfermedad periodontal en humanos. Numerosos estudios han demostrado que la baja masa ósea está asociada con la pérdida de altura crestal alveolar y la pérdida dental, proporcionando un sistema anfitrión que es cada vez más susceptible a la destrucción infecciosa del tejido periodontal.⁽¹⁸⁾

Buduneli et al. ⁽¹⁸⁾ mostraron que el alendronato y la doxiciclina pueden proporcionar efectos beneficiosos en el tratamiento periodontal inhibiendo varios mediadores inflamatorios en el líquido crevicular gingival. El autor también menciona que, otros estudios han demostrado que la administración sistémica de alendronato tiene un efecto positivo en la masa ósea alveolar. ⁽¹⁸⁾

La duración del tratamiento desempeña un papel importante en el resultado; es decir un corto tiempo de la administración de risedronato puede ser útil para inhibir la resorción ósea en la periodontitis, mientras que dosis excesivas del fármaco administradas durante periodos prolongados pueden provocar un deterioro de la formación ósea y la angiogénesis. ⁽¹⁸⁾ Estudios recientes han mostrado una mejora significativa en la reducción de nivel de inserción clínica, la profundidad de sondeo y la mejora del relleno óseo en la enfermedad periodontal crónica y agresiva a los 6 meses utilizando un bifosfonato local que contiene una alta concentración de alendronato. ⁽²³⁾⁽²⁴⁾

Gráfico 9. Tratamiento de los bifosfonatos y el periodonto



Elaborado por: Marcia Jaqueline Guamán Ashqui

3.3.4. Bifosfonatos en el ámbito de la ortodoncia

De los estudios experimentales se puede deducir que, la duración del tratamiento de ortodoncia aumenta para los pacientes bajo terapia con bifosfonatos a medida que se retrasa el recambio óseo. La reabsorción radicular en ortodoncia es una preocupación importante. Se ha demostrado que los bifosfonatos reducen la reabsorción radicular, resultando un valioso complemento en el campo de la ortodoncia. Para abordar el problema de la pérdida de anclaje, se podría considerar la administración tópica o sistémica de bifosfonatos, ya que desaceleran el movimiento de los dientes. Sin embargo, se necesita más estudios para corroborar toda la información mencionada.⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

3.4. Efectos adversos de los bifosfonatos

3.4.1. Osteonecrosis de los maxilares

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) es el principal efecto secundario a nivel bucal relacionada con el tratamiento de los bifosfonatos a largo plazo, descrito por primera vez en 2003. La ONM se definió como un área de hueso expuesto en la región maxilofacial que no sana en las 8 semanas siguientes a su identificación en pacientes que están recibiendo bifosfonatos, mas no radioterapia en la región craneofacial.⁽²⁷⁾

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS)⁽⁵⁾ en el documento de posición de mayo de 2014, consideran a un paciente con osteonecrosis de maxilares si todas las siguientes características están presentes:

- a) Tratamiento actual o previo con agentes antirresortivos o antiangiogénicos.
- b) Hueso expuesto o que se pueda sondear a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que haya persistido durante más de 8 semanas.
- c) No exista antecedentes de radioterapia o enfermedad metastásica evidente en los maxilares.

Las estimaciones de incidencia asociada con la exposición a altas dosis de bifosfonatos intravenosos oscilan entre el 0,8% y el 12%. Por otro lado, la incidencia de dicha patología relacionada con la exposición a dosis bajas de bifosfonatos orales es mucho menor, según los

datos del fabricante de alendronato (Merck), se calculó que la incidencia de ONM se da en 0,7/100.000 personas/año de exposición.⁽¹⁸⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Tabla 6. Frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares inducida por los bifosfonatos

Tipo de bifosfonato	Frecuencia de la osteonecrosis de los maxilares	Autor
Orales	<ul style="list-style-type: none"> • 0.1% (10 casos por 10.000) • 0.21% En pacientes que toman por más de 4 años 	Marx et al. ⁽⁶⁾ Lorz et al. ⁽⁸⁾ Rivas et al. ⁽¹¹⁾
Intravenosos	<ul style="list-style-type: none"> • 0.17% En pacientes con 3 años de medicación • 0,18% a 0.20% consumo mayor a 4 años 	Marx et al. ⁽⁶⁾ Lorz et al. ⁽⁸⁾ Rivas et al. ⁽¹¹⁾ Hansen et al. ⁽²⁸⁾
OTRO (Denosumab) Inhibidor de RANKL	<ul style="list-style-type: none"> • El riesgo de desarrollar ONM oscila entre 0.7% y 1.9%. 	Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales ⁽⁵⁾

Fuente: Tomada de ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾ ⁽⁸⁾ ⁽¹¹⁾ ⁽²⁸⁾

Según la literatura, luego de un período de 4 años en consumo de estos medicamentos antirresortivos, el paciente entra en una zona de riesgo debido al depósito incremental a nivel óseo, por ende, es de vital importancia que el odontólogo conozca, la vía de administración destacándose la intravenosa con mayor riesgo, además de la potencia y la dosis administrada. ⁽⁵⁾

3.4.1.1 Fisiopatología de la osteonecrosis

Como se ha mencionado anteriormente, los bifosfonatos tienen una gran afinidad por los minerales óseos y se unen fuertemente a la hidroxiapatita, lo que da lugar una alta concentración en la remodelación ósea activa. Además, actúan para inducir la apoptosis de los osteoclastos. Así pues, debido a su acción sobre los osteoclastos, la cicatrización y remodelación ósea se ve afectada en la zona que ha sido traumatizada o tratada quirúrgicamente. Esto conduce a la no reabsorción del hueso necrótico, lo que afecta a la irrigación sanguínea de esa zona, y conduce a la osteonecrosis de los huesos maxilares.⁽²⁹⁾

Ahora bien, como los maxilares tienen un mayor suministro de sangre que otros huesos y una tasa de remodelación más rápida relacionada con su actividad diaria además de la presencia de dientes, los bifosfonatos se concentran mayoritariamente en estas zonas. Debido a una

enfermedad dental invasiva crónica, tratamientos dentales y la mucosa delgada sobre el hueso hace que éstos fármacos se concentren en esta zona anatómica manifestándose como una zona de hueso necrótica.⁽²⁹⁾

3.4.1.2 Presentación clínica de la osteonecrosis de la mandíbula

La osteonecrosis de los maxilares también se conoce como necrosis avascular del hueso u osteocondritis disecante. La lesión se desarrolla alrededor de una zona ósea afilada o zona quirúrgica anterior como la extracción, apicectomías retrógradas, cirugía periodontal y cirugía de implantes dentales. Produce dolor óseo, pérdida de la función y destrucción del hueso, lo que provoca una alteración en la irrigación sanguínea. Suele presentarse como un área de hueso expuesto, junto con edema de los tejidos blandos, secreción purulenta, y la lesión no responde al desbridamiento local ni a los antibióticos.⁽²⁹⁾ La exposición ósea suele tener aproximadamente de 0,5 a 2 cm de diámetro, pero con el paso del tiempo, las lesiones pueden incrementar su tamaño, especialmente cuando el paciente se administra bifosfonatos por vía parenteral.⁽²⁾

La osteonecrosis de los maxilares al ser una enfermedad compleja, involucra además: alteración de la cicatrización de heridas, formación de biofilm oral, infección e inflamación, supresión del proceso de angiogénesis, también, en fases avanzadas puede evolucionar hacia una formación de fístulas extraorales e intraorales, secuestro óseo, parestesia secundaria, fractura patológica, comunicaciones oronasales, abscesos, flemones, sinusitis, pérdida de sensibilidad del labio inferior homolateral, trismo y fiebre. El paciente puede presenciar una sensación de adormecimiento, pesadez o disnea de la mandíbula, al igual que movilidad dental.⁽³⁰⁾⁽³¹⁾

A esto, se acompaña otros síntomas como: dificultad para comer, hablar, halitosis y abscesos recurrentes. Algunos pacientes muestran síntomas atípicos, como "dolor sordo", entumecimiento, sensación de "mandíbula más grande" o parestesia en los labios inferiores.⁽³²⁾

Sin embargo, la lesión puede permanecer asintomática durante semanas o meses, en algunos pacientes los síntomas pueden ser semejantes a los de una enfermedad dental o periodontal, incluyendo dolor en los maxilares.⁽³⁰⁾ En ocasiones, el dolor en la mandíbula puede ser el único síntoma sin ninguna evidencia de anormalidad radiológica. La lesión también puede convertirse en una infección secundaria por *actinomicas*.⁽²⁹⁾

Gráfico 10. Osteonecrosis de la mandíbula



Fuente: tomada de ⁽¹⁸⁾

3.4.1.3 Presentación radiológica de la osteonecrosis de la mandíbula

Desde el punto de vista radiográfico, es posible que no se produzcan cambios, pero a medida que la lesión progresa de un 30 a 50%, el hueso se desmineraliza, donde se puede observar un moteado óseo y la formación de un sequestro que se asemeja a una osteomielitis. Por lo tanto, es importante diferenciar y excluir otras lesiones radiográficas, como lesiones periapicales debido a una infección pulpar y la consiguiente osteomielitis, osteorradionecrosis, sinusitis, tumores óseos primarios y metastásicos.⁽³⁰⁾

Groetz et al. ⁽¹⁸⁾ informaron que las "cavidades alveolares persistentes" podrían ser un signo radiológico orientador de la ONM. Los autores recomiendan evaluar radiográficamente el alveolo cada 4 a 6 meses después de una extracción. Sin embargo, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética, conjuntamente con un examen histopatológico son los métodos de elección para evaluar la osteonecrosis de los maxilares asociada a los bifosfonatos.

Los signos radiológicos más frecuentes de osteonecrosis de los maxilares, que aparecen en la tomografía computarizada de haz cónico, según Groetz et al. ⁽¹⁸⁾ incluyen, la destrucción de la estructura trabecular del hueso esponjoso y la erosión del hueso cortical. Con menor frecuencia y a medida que la gravedad de la ONM progresa, aparece el sequestro óseo y la formación de nuevo hueso periosteal.

3.4.1.4. Factores de riesgo

Los factores de riesgo que involucran a la osteonecrosis de los maxilares, son los siguientes:

3.4.1.4.1. Fármacos potentes

Incluyen principalmente, la administración de bifosfonatos como el zoledronato intravenoso siendo aproximadamente 1.000 veces más potente que el alendronato oral. Sin embargo, la potencia relativa del alendronato es mayor que del pamidronato intravenoso (aproximadamente el doble). La incidencia de ONM no solo se relaciona con la potencia relativa del fármaco, sino más concretamente con su dosis sistémica, es decir, la frecuencia, la cantidad administrada y la biodisponibilidad.⁽³³⁾ Además, el uso combinado de bifosfonatos orales e intravenosos⁽³⁴⁾ y estar medicado con glucocorticoides, inmunosupresores y agentes antiangiogénicos, son factores altamente predisponentes para desarrollar esta patología ósea.⁽²²⁾⁽³⁵⁾

Algunas teorías tratan de explicar que la falta de reparación epitelial del hueso expuesto intraoral, es el resultado de la toxicidad que poseen los bifosfonatos para el tejido epitelial. Esto podría deberse a la elevada concentración de esos fármacos en la mandíbula.⁽⁹⁾ Un estudio in vitro demostró que existe una apoptosis de los fibroblastos gingivales y de las líneas celulares de queratinocitos por el ácido zoledrónico, lo que efectúa la toxicidad en los tejidos blandos.⁽³⁶⁾

Igualmente, Thumbigere et al.⁽³⁷⁾ mencionan que la combinación de *Fusobacterium nucleatum* y pamidronato afecta a los fibroblastos gingivales y al factor de crecimiento de los queratinocitos, lo que provoca un retraso en la cicatrización epitelial y la muerte del hueso.

3.4.1.4.2. Factores de riesgo locales

Los factores de riesgo locales incluyen las cirugías dentoalveolares como la extracción, colocación de implantes dentales, pericirugía apical y periodontal que implique lesiones óseas, además del número de dientes extraídos, prótesis mal ajustadas, el estado de la herida alveolar post cirugía y sobre todo la falta de higiene bucal.^{(18) (35) (38)(39)(40)}

El riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares tras la extracción de un diente en pacientes con cáncer y expuestos a bifosfonatos intravenosos oscila entre el 1,6% y el 14,8%, mientras que el riesgo de la ONM en pacientes que reciben fármacos orales después de la extracción de un diente parece ser relativamente bajo: 0,5%, 2,5%, 3,0% y 3,7% en publicaciones recientes.⁽³⁵⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾

3.4.1.4.3. Anatomía local

Las lesiones se encuentran en su mayoría en la zona mandibular que el maxilar en una proporción 2:1, en áreas con mucosa delgada, prominencias óseas superpuestas, como los torus, las exostosis óseas exóticas y la cresta milohioidea.⁽¹⁸⁾

Tabla 7. Estructuras anatómicas afectadas

Zona anatómica	Porcentaje de afectación	Dolor e infección asociado %
Zona maxilar	27.7%	14%
Zona mandibular	68.1%	80.5%
Ambas zonas	4.2%	5.5%
Zona retromolar	65.5%	

Fuente: Tomada de ⁽²⁾⁽⁸⁾

3.4.1.4.4. Enfermedad oral concomitante

Varios estudios informaron que los procesos infecciosos existentes, como la periodontitis o lesiones periapicales, periimplantitis, la osteomielitis de base, e incluso el retraso excesivo de la extracción de un diente con enfermedad inflamatoria, son factores de riesgo para el desarrollo de la ONM. También se incluye, la presencia de caries C4 con una pérdida ósea superior a la mitad de la raíz, dientes con pérdida ósea grave y movilidad.⁽²²⁾⁽³⁵⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾

Con respecto a la periimplantitis, la rosca del implante expuesto podría actuar como un factor de riesgo para el éxito del implante al causar una ulceración traumática de los tejidos blandos. Este trauma puede ser más significativo si no hay suficiente encía adherida o si hay inserciones musculares. La rosca expuesta a su vez, puede albergar placa provocando una inflamación crónica y una mayor pérdida ósea alrededor de los implantes.⁽⁴⁵⁾

Por otro lado, la relación entre la enfermedad periodontal y la propagación de bacterias como la *Porphyromonas gingivalis* presente en las bolsas periodontales, han contribuido en el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares y es uno de los principales mecanismos de transmisión de la infección a través del hueso alveolar.⁽¹⁷⁾ Vescovi et al. ⁽⁹⁾ informaron que los casos de ONM causados por una periodontitis grave posee una incidencia de un 2%.

Katsarelis et al. ⁽³⁵⁾ propusieron que la infección, podría ser el factor que inicia el desarrollo de la osteonecrosis, ya que los macrófagos son cruciales en el desarrollo de la infección local y la defensa contra los microorganismos invasores, pues éstos al estar expuestos a los bifosfonatos inducen la apoptosis y pierden su capacidad para activarse y responder a la infección, para lo cual la administración profiláctica de antibióticos previene la infección local y reduce significativamente el riesgo de ONM.

El riesgo de desarrollar ONM es aproximadamente siete veces mayor en los pacientes con infección periodontal y abscesos dentales, siendo el *actinomyces* la principal bacteria en contribuir al desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares.⁽²⁹⁾⁽³⁷⁾⁽⁴⁴⁾

La ONM está colonizada por biopelículas microbianas multiespecíficas, cuyo origen puede ser una infección odontogénica o periodontal, que se extiende al hueso a través de fístulas en ausencia de ruptura de la mucosa, además puede conducir a una osteomielitis crónica en un hueso necrótico asintomático, provocando más respuestas inflamatorias del huésped y finalmente induciendo a la ruptura de la mucosa, es decir el estado de la ONM se vuelve más complejo. Este fenómeno se ha observado en pacientes con osteomielitis e implantes infectados. Sin embargo, dado que la gran mayoría de los casos de ONM implican hueso expuesto y condiciones comórbidas que afectan a la cicatrización de las heridas o a la función inmunitaria, el hueso que contiene bifosfonatos es probablemente menos resistente a la colonización bacteriana y por ende a la infección.⁽³⁶⁾

El problema clínico de la ONM, se hace comprensible, ya que esta patología al producirse en los maxilares, las bacterias acceden y colonizan formando levaduras con más facilidad en comparación con otras zonas óseas. Normalmente, dicha colonización requiere un organismo notoriamente patógeno como el *actinomyces* que predomina en los casos de ONM y estos atraviesan por medio de la saliva o la infección odontogénica, especialmente después de la exposición del hueso tras un procedimiento dental como la extracción.⁽³⁶⁾

3.4.1.4.5. Factores de riesgo demográficos y sistémicos

El riesgo de desarrollar una ONM aumenta con la edad avanzada, mujeres postmenopáusicas, la raza blanca, desnutrición, tabaquismo, consumo de alcohol, consumo de nicotina y otras

condiciones sistémicas como la insuficiencia renal, hemoglobina baja, calcio sérico bajo e hiperparatiroidismo secundario, obesidad, diabetes mellitus, la artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, además de otras comorbilidades como la hipertensión, la hiperlipidemia, hipercolesterolemia y el proceso de quimioterapia citotóxica, se consideraron que tenían un riesgo mayor de ONM.⁽¹⁸⁾⁽²²⁾⁽²⁹⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾

Además, pacientes que poseen ciertas patologías como: linfoma no Hodgkin, carcinoma metastásico de tiroides en donde su administración de bifosfonatos es intravenosa, carcinoma de células renales metastásico, tumor de células gigantes de codo, adenocarcinoma de pulmón y adenocarcinoma metastásico del cerebro, también las metástasis hepáticas avanzadas, cirrosis e insuficiencia hepática, parecen ser factores sistémicos cruciales en la patogénesis de la ONM.⁽⁴⁸⁾ Por otro lado, el riesgo de osteonecrosis es menor en aquellos pacientes osteoporóticos que reciben dosis bajas de bifosfonatos, a diferencia de los pacientes que padecen de cáncer que reciben cantidades altas de estos medicamentos.⁽²²⁾

3.4.1.4.6. Factores de riesgo genéticos

Los polimorfismos de un solo nucleótido tanto del gen perteneciente al citocromo P450-2C, que se asocia a un mayor riesgo de ONM en los pacientes con mieloma múltiple tratados con bifosfonatos,⁽¹⁸⁾ y del polimorfismo de un solo nucleótido en el gen RBMS3 asociado a la densidad ósea, el recambio óseo conjuntamente con la formación de colágeno, puede hacer que los pacientes tengan 5 a 8 veces más probabilidad de desarrollar osteonecrosis de los maxilares.⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾

Tabla 8. Factores de riesgo importantes causantes de la osteonecrosis de los maxilares

Factores		Porcentaje de causa
Cirugía dentoalveolar	Exodoncias	52 al 62%
	Implantes	
	Cirugía periapical y periodontal ⁽⁵⁾⁽²⁰⁾	
Infecciones locales	Periodontitis activa	84%
	Caries dental	29%
	Absceso dental	13%
	Tratamiento endodóntico defectuosos ⁽²⁰⁾	11%

Fuente: Tomado de ⁽⁵⁾⁽²⁰⁾

3.4.1.5. Estadificación y tratamiento de la osteonecrosis.

Los criterios definidos en el documento de posición de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) propone el uso del siguiente sistema de estadificación:⁽⁵⁾

Tabla 9. Estadificación y tratamiento de la osteonecrosis.

Etapa	Caracterizado por	Tratamiento
Etapa 0	<ul style="list-style-type: none"> Hueso necrótico <p>SÍNTOMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> Odontalgia no explicada. Dolor óseo sordo y doloroso en la mandíbula, que puede irradiarse a la región de la articulación temporomandibular Dolor en los senos nasales, que puede estar asociado con inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar Función neurosensorial alterada <p>HALLAZGOS CLÍNICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> Aflojamiento dental por enfermedad periodontal crónica. Fístula periapical o periodontal que no está asociada con necrosis pulpar debido a caries, trauma o restauraciones <p>HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> Pérdida o reabsorción de hueso alveolar no atribuible a enfermedad periodontal crónica. Cambios en el patrón trabecular en los alvéolos de extracción Regiones de osteosclerosis que involucran el hueso alveolar o el hueso basilar circundante Engrosamiento de la lámina dura, esclerosis y disminución del tamaño del ligamento periodontal. 	<ul style="list-style-type: none"> No se indica tratamiento Educación del paciente en base a higiene oral.
Fase I	<ul style="list-style-type: none"> Hueso expuesto y necrótico o fístula que sondea al hueso, en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección. Hallazgos radiográficos mencionados para el estadio 0. 	<ul style="list-style-type: none"> Manejo sistémico, incluido el uso de analgésicos y antibióticos. Enjuague bucal antibacteriano Seguimiento clínico trimestral Educación del paciente y revisión de las indicaciones para continuar el tratamiento con bisfosfonatos.
Fase II	<ul style="list-style-type: none"> Hueso expuesto y necrótico, o fístula que sondea al hueso, con evidencia de infección. Estos pacientes son típicamente sintomáticos. Hallazgos radiográficos mencionados para el estadio 0 que se localizan en la región del hueso alveolar. 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento sintomático con antibióticos orales Enjuague bucal antibacteriano oral Control de dolor Desbridamiento para aliviar la irritación de los tejidos blandos y el control de infecciones
Fase III	<ul style="list-style-type: none"> Hueso expuesto y necrótico, o fístulas que sondean el hueso, con evidencia de infección y uno o más de las siguientes características: Hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar, es decir, borde inferior y rama en la mandíbula, seno maxilar y cigoma en el maxilar Fractura patológica Fístula extraoral Comunicación oral antral u oral nasal Osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el suelo del seno 	<ul style="list-style-type: none"> Enjuague bucal antibacteriano Terapia con antibióticos y control del dolor Desbridamiento o resección quirúrgica para paliación a largo plazo de la infección y el dolor

Fuente: Adaptado de ⁽⁵⁾

3.5. Consideraciones en el manejo odontológico quirúrgico en pacientes con tratamiento de bifosfonatos

En este punto es importante que los pacientes sean informados sobre el riesgo de desarrollar una osteonecrosis de los maxilares (ONM) y consentimiento por escrito antes de someterse a cualquier tratamiento dental. ⁽¹⁸⁾ Es recomendable tener un conocimiento claro para el manejo en la consulta odontológica en pacientes que van o están siendo medicados con bifosfonatos. Los procedimientos preventivos son de gran importancia para reducir el riesgo de desarrollar una osteonecrosis. Una vez que el paciente es informado acerca del tratamiento con bifosfonatos, éste debe ser remitido a valoración odontológica, en este punto es indispensable tener una buena comunicación odontólogo paciente y que éste acate las medidas necesarias para prevenir una ONM. ⁽²⁰⁾

El Comité Especial de Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, ⁽⁵⁾ apoya un enfoque multidisciplinario sobre la osteonecrosis, para el tratamiento de pacientes que se benefician de medicamentos antirresortivos. Este enfoque incluiría la consulta con un profesional dental apropiado antes de iniciar con el tratamiento de bifosfonatos, que no solo disminuye la incidencia de ONM, sino que también aumentaría los beneficios que todos los pacientes disfrutan con una salud bucal óptima. ⁽³⁾

Además, la implementación de exámenes y medidas dentales adecuadas antes de iniciar la terapia antirresortiva redujo el riesgo de ONM en un 50% en varios estudios prospectivos donde fueron examinados y recibieron atención dental preventiva antes de iniciar la terapia con medicamentos. La planificación del tratamiento debe incluir un examen completo de la cavidad oral y una evaluación radiográfica cuando esté indicado. Es importante identificar tanto la infección aguda como los sitios de infección potencial para prevenir futuras secuelas que podrían exacerbarse una vez que comiencen las terapias con medicamentos. ^{(5)(50) (16)}

Las consideraciones durante la evaluación clínica incluyen: el cuidado preventivo con un examen bucal, eliminación de placa o cálculo, aplicación de agentes remineralizantes o cariostáticos de remineralización, procedimientos de desensibilización, instrucción de higiene bucal y asesoramiento sobre el tabaco, además de un tratamiento dental no quirúrgico como: desbridamiento periodontal, endodoncia, restauraciones, prótesis fija y prótesis removible, ⁽⁵¹⁾ y

por último una evaluación radiográfica donde incluirá, la enfermedad periodontal, presencia de fragmentos radiculares y patología periapical.^{(5)(33)(50) (16)}

3.5.1. Fase preoperatoria

La mayoría de autores, optan en primer lugar la educación del paciente, necesario para el mantenimiento de una buena higiene bucal, enjuague con colutorios como el digluconato de clorhexidina al 0,12% 3 días antes de la cirugía y durante 2 semanas después de la operación,⁽⁵²⁾ conjuntamente con una rehabilitación oral y ajuste de la dentadura si es necesario, además de medicación profiláctica con antibióticos de amplio espectro, entre los cuales resalta el uso del grupo de las penicilinas administrados profilácticamente 60 minutos antes de la extracción quirúrgica de acuerdo con las directrices para la prevención de la infección en la zona.⁽²²⁾

Los antibióticos más utilizados para el tratamiento de la ONM en pacientes que toman bifosfonatos son: penicilina, amoxicilina, amoxicilina más ácido clavulánico, metronidazol o una combinación de los mismos. Si el paciente es alérgico a la penicilina o a la amoxicilina, se suele prescribir clindamicina en su lugar.⁽⁵³⁾

Como la mayoría de los microorganismos asociados a la ONM son sensibles a la penicilina, la amoxicilina oral de 1, 5-3 g diarios ha sido la elección terapéutica. Las quinolonas, el metronidazol, clindamicina, doxiciclina y eritromicina se han utilizado en pacientes alérgicos a la penicilina.⁽⁵⁴⁾ Estos fármacos deben administrarse durante un periodo prolongado, que puede variar desde varios meses hasta más de un año.^{(9) (49) (55)}

Heufelder et al.⁽¹⁶⁾ en su protocolo incluía antibióticos orales preoperatorios durante 7 días, empezando 48 horas antes de la intervención quirúrgica. Todos los pacientes recibieron amoxicilina y ácido clavulánico (875 mg/125 mg) cada 12 horas y en casos de alergia a la penicilina, clindamicina (600 mg) cada 8 horas.

Es importante recordar que además de las bacterias como *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*, existen también la presencia de hongos como la *Cándida Albicans*, mismos que se han encontrado en las lesiones de ONM, lo que merece atención a la hora de decidir sobre la terapia antimicrobiana.⁽⁴⁹⁾

Malhotra et al. ⁽⁴⁹⁾ evaluaron la eficacia de seis enjuagues bucales diferente contra *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* y *Candida albicans*, los enjuagues fueron: 0,12% de digluconato de clorhexidina, fluoruro de sodio al 0,2%, enjuague bucal de propóleo o combinaciones de estas tres sustancias.

Entre los enjuagues bucales, la clorhexidina fue la más eficaz contra *Streptococcus mutans*, *Candida albicans* y *Lactobacillus*. A bajas concentraciones la clorhexidina es bacteriostática porque aumenta la permeabilidad de las membranas bacterianas con fuga de componentes intracelulares, mientras que a altas concentraciones es bactericida, porque induce la precipitación del citoplasma bacteriano y en consecuencia, provoca la muerte celular.⁽⁴⁹⁾

Por otro lado cabe mencionar que con respecto a la medicación del paciente, si la condición sistémica lo permite, se debe suspender el uso de bifosfonatos tres meses antes de la cirugía y reiniciar el tratamiento con los mismos después que el hueso este sano por completo.⁽⁵⁾

3.5.2. Fase transoperatoria

En la fase quirúrgica se debe tener en cuenta ciertos cuidados, entre los cuales se encuentran los procedimientos dentales menos invasivos, es decir, si existe incisiones en el proceso, éstos deben tener características ideales, además se debe evitar la desperiostización excesiva y realizar una técnica de sutura buscando un cierre de primera intención cuando sea posible.⁽¹¹⁾

3.5.3. Fase postoperatoria

De igual forma la mayoría de autores optaron por medicación profiláctica como la amoxicilina y claritromicina, después de la intervención quirúrgica, conjuntamente con irrigación del alveolo y enjuagues con colutorios de clorhexidina para prevenir procesos infecciosos post quirúrgicos.⁽¹¹⁾ Los enjuagues bucales con sustancias antimicrobianas como la clorhexidina al 0,12% y peróxido de hidrógeno, han sido recetados tres o cuatro veces al día, como terapia local para reducir la colonización bacteriana.⁽⁴⁹⁾

3.5.4. Exodoncias

Como se había mencionado antes, los pacientes que están bajo terapia de bifosfonatos, se debe evitar los tratamientos dentales invasivos que involucren hueso ya que éstos son factores de

riesgo importantes para el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares, sin embargo, existen casos que hay la necesidad de exodoncias de piezas con mal pronóstico o son focos infecciosos, por lo tanto en estos casos hay que eliminar tanto las infecciones agudas como las áreas de infección potencial y evitar secuelas que podrían agravarse una vez iniciadas las terapias farmacológicas.⁽¹⁶⁾ Para aquello se debe realizar el proceso de extracción dentaria en lo posible de forma atraumática y así evitar efectos secundarios no deseados. ⁽¹¹⁾⁽⁵⁶⁾

A fin de evitar la osteonecrosis de los maxilares, la recomendación más importante es realizar la cirugía oral antes de iniciar con la medicación antirresortiva y en la medida de lo posible, evitar las extracciones dentales después de iniciar esta medicación.⁽¹⁶⁾

A continuación, se detalla las consideraciones odontológicas quirúrgicas en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos, con respecto a los distintos procedimientos encontrados y analizados en las bibliografías.

Tabla 10. Exodoncias y sus consideraciones en pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos

<p>Tipo de bifosfonato: Oral</p>	<p>Extracciones dentales con Incisiones gingivales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La extracción dental debe ser atraumática en lo posible, incluso en casos con incisión gingival, remoción de hueso alveolar sin raspado óseo ampliado. 2. El cierre de la herida debe ser sin tensión y sin incisión de alivio para evitar la interrupción del riego sanguíneo (es decir, no se realiza necesariamente el cierre completo). 3. Se debe realizar un seguimiento e irrigación del alveolo tras la extracción a los 1-2 días del postoperatorio, y luego cada semana hasta la epitelización completa del alveolo. 4. En lo que respecta al cierre de la herida del alveolo de extracción se puede obtener una buena evolución realizando un cierre completo, pero en algunos casos se produce una dehiscencia de la herida incluso después del cierre completo en el momento de la extracción del diente. 5. La cicatrización de la extracción puede verse dificultada por procedimientos invasivos, como el tallado del hueso alveolar y la realización de incisión de alivio del colgajo gingival, dichos procedimientos pueden aumentar el riesgo de ONM. Se prefiere la extracción dental no invasiva, ya que la cirugía atraumática es más cómoda y beneficiosa para los pacientes. 6. Por lo tanto, en el presente caso consideran preferible cerrar la herida sólo en la medida de lo posible utilizando métodos no invasivos en lugar de cerrar la herida a la fuerza, y no realizar necesariamente el cierre completo en todos los casos.⁽²²⁾
<p>Tipo de bifosfonato: Oral e intravenoso</p>	<p>Extracciones dentales con alveoloplastias y cierre primario de la herida</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Se debe realizar incisiones sulculares marginales, bucales y linguales o palatinas en la zona de interés. 2. Se ejecutan colgajos muco-periosticos, siempre teniendo cuidado de evitar traumatismo de los tejidos blandos. 3. Las exodoncias se realizarán de manera atraumática. 4. Al momento de realizar la alveoloplastia se lo hará alrededor de los bordes y el fondo de la cavidad alveolar. Los bordes óseos alrededor de la zona de extracción se alisarán estrictamente con una fresa redonda. 5. A continuación, es necesaria una incisión de alivio del periostio para asegurar el cierre de la herida sin tensión. 6. Por último, el cierre primario de la herida se realiza con un colgajo muco-periostico, utilizando puntos de sutura Vicryl 3.0/4.0 y suturas de un solo botón, mismas que serán retiradas de forma estandarizada 14 días después de la intervención. 7. Otra medida preventiva que se discute constantemente es el manejo de los bordes óseos tras la extracción del diente, éstos al estar afilados de la región quirúrgica corren el riesgo de perforación, pues la ONM se desarrolla en la fina lesión de la mucosa. 8. Para los casos de sospecha clínica (dientes sintomáticos) y cambios óseos radiológicos antes de la extracción, debe considerarse una biopsia. 9. En el proceso se optó por el cierre primario de heridas, para eliminar la contaminación bacteriana, la infección y los cambios óseos necróticos. 10. Desde un punto de vista oncológico, se consideró justificable una "pausa farmacológica", en la que se empleó 1 mes antes de la operación hasta 1 mes después de la intervención.⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾

Tipo de bifosfonato: Intravenoso	<p>Extracciones atraumáticas con elásticos de ortodoncia</p> <p>Las indicaciones para las extracciones atraumáticas de dientes con elásticos de ortodoncia, están las siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> Aflojamiento periodontal de los dientes Signos de pérdida ósea periodontal Dientes con una sola raíz Necesidad de continuar la terapia con bifosfonatos <p>Las limitaciones para las extracciones atraumáticas de dientes con elásticos de ortodoncia, están las siguientes</p> <ol style="list-style-type: none"> Osteonecrosis presente Dientes con presencia de dolor Inmunosupresión por la quimioterapia Tiempo limitado <ol style="list-style-type: none"> En el presente caso los dientes son extraídos con la ayuda de un elástico de tamaño ortodóntico de 1/8 de pulgada, mismo que fue colocado alrededor de las raíces para que proceda con la extracción, provocando una exfoliación lenta y gradual.⁽²³⁾ A las 4 semanas posteriores de la colocación se observa un progreso en la movilidad de los dientes. Por lo tanto, se realizó una férula para mantener los dientes en su sitio durante la noche. La primera exfoliación en el presente caso se produjo a los 105 días después del primer elástico y la última después de 345 días. De un total de 4 incisivos inferiores. Posteriormente, se aplica una prótesis dental removible. En este estudio, todos los alvéolos mostraron una cicatrización secundaria de los tejidos blandos y no hubo signos de inflamación o hueso expuesto. En general, el procedimiento resulta ser indoloro, no existió la necesidad de antibióticos para controlar la infección.⁽⁹⁾⁽⁵⁷⁾
Tipo de bifosfonato: Oral	<p>Extracciones dentales con cierre de intención primaria</p> <ol style="list-style-type: none"> Las extracciones quirúrgicas se realizaron mediante incisiones intrasulculares y desprendimiento de colgajos de espesor total para permitir la cicatrización de la herida por primera intención. Para asegurar una avulsión no traumática, la extracción dental fue seguida de un delicado curetaje.⁽⁵⁷⁾ <p>Extracciones dentales con cierre de intención secundaria</p> <ol style="list-style-type: none"> Las extracciones se realizaron sin desprendimiento de colgajos de espesor total. Los alvéolos se rellenaron con esponja hemostática de gelatina absorbible para permitir la cicatrización de la herida por segunda intención. La sutura se realizó en todos los casos con un material reabsorbible.⁽⁵⁷⁾
Tipo de bifosfonato: Oral e intravenoso	<p>Exodoncias respaldadas por la terapia con láser de bajo nivel Nd: YAG</p> <ol style="list-style-type: none"> En primer lugar, las extracciones dentales se realizaron mediante el uso de colgajos mucoperiosticos y osteotomía El tratamiento con terapia láser de bajo nivel (láser Nd: YAG, 1064 nm, potencia: 1,25 W; frecuencia: 15 Hz; diámetro de la fibra: 320 µm) se administra en modo no enfocado, a 2 mm de distancia de los tejidos, durante 1 minuto, repetida 5 veces. La terapia con láser intraoperatoria se administra después de la extracción dental una vez a la semana durante 6 veces.

	<p>4. El cierre de las heridas se obtuvo en 2 meses mediante una única intervención de curetaje y vaporización con láser Er: YAG (2940 nm, 250 mJ, 20 Hz, VSP, Fluence 50 J / cm²).⁽⁵⁸⁾</p>
<p>Tipo de bifosfonato: Intravenoso</p>	<p>Exodoncias con aparato piezoeléctrico y empleo de plasma autólogo rico en factores de crecimiento (PRGF).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La luxación y la avulsión se deben llevar a cabo con suavidad utilizando elevadores y pinzas dentales. Si era necesario, se realiza ostectomías con un aparato quirúrgico ultrasónico (piezoeléctrica). La piezoeléctrica se utiliza para la osteoplastia mínima de la cresta alveolar y limpieza de las cavidades alveolares post extracción, además permiten una acción de corte selectiva y definida, lo que permite un mayor nivel de precisión, seguridad y menos daño a los tejidos en comparación con los instrumentos motorizados habituales. 2. Posteriormente, la curación de la herida se estimula con el relleno en todos los sitios post extracción con plasma autólogo rico en factores de crecimiento (PRGF). El PRGF se prepara a partir de la sangre de los pacientes mediante centrifugación a 460 g durante 8 minutos a temperatura ambiente. 3. El colgajo se sutura con suturas interrumpidas utilizando Vicryl 4-0. 4. Después de la cirugía, los pacientes no se cepillarán la zona tratada; pero, la herida postoperatoria debe ser limpiada con una solución de peróxido de hidrógeno al 3% embebida en una gasa, 3 veces al día durante 2 semanas. Tomar en cuenta que a la dieta debe ser semilíquida fría durante el primer día. 5. 14 días después del tratamiento quirúrgico, se retiran las suturas. ⁽¹⁰⁾⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾
	<p>Oxigenación hiperbárica como adyuvante de la cirugía</p>
	<p>La oxigenación hiperbárica se asocia con la mejora en las puntuaciones del dolor e inflamación y es recomendado como un complemento de la cirugía en los casos en que la afectación es extensa y la infección es un problema, es decir es un coadyuvante del desbridamiento quirúrgico, para promover la curación tanto de la encía como del hueso subyacente a la osteonecrosis.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En condiciones hiperbáricas, la presión parcial alveolar de oxígeno (PAO₂), se eleva de forma aguda y proporcional a la presión atmosférica. 2. A 2 atmósferas de presión, se pueden alcanzar presiones parciales de oxígeno arterial en sangre superiores a 1500mmHg y niveles tisulares superiores a 200mmHg en pacientes con pulmones sanos y flujo arterial normal. 3. Tales niveles revierten la hipoxia tisular durante el tratamiento y generan especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) con propiedades de señalización 4. La generación de RNS conduce a la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial, a la producción de óxido nítrico y a la movilización de las células madre CD34+ circundantes, apreciada entre 1 y 20 tratamientos con oxigenación hiperbárica en humanos. 5. Al aumentar la señalización molecular, favorece la remodelación ósea 6. La oxigenación hiperbárica también disminuye la formación de osteoclastos mediada por el RANKL y la reabsorción ósea en cultivo celular. 7. Además, se describe un aumento de la proliferación de osteoblastos y formación de nódulos óseos tras el tratamiento con oxigenación hiperbárica.⁽¹⁹⁾

3.5.5. Cirugía perirradicular

En pacientes sanos, la cirugía apical es un procedimiento bien documentado en dientes tratados endodónticamente con infección apical persistente en los casos que el retratamiento convencional no es factible. Utilizando las técnicas y materiales contemporáneos, se han registrado tasas de éxito superiores al 90% al año de la intervención. Sin embargo, en los pacientes sometidos a dosis altas de bifosfonatos, la cirugía oral por sí misma es un factor de riesgo para desarrollar una osteonecrosis de los maxilares.⁽⁶¹⁾

En una presentación de series de casos, Moeller et al.⁽⁶¹⁾ sugieren que la cirugía apical es una opción válida de tratamiento en pacientes que reciben dosis altas de bifosfonatos. En su estudio el procedimiento quirúrgico incluyó una incisión marginal, incisiones de liberación, elevación del colgajo mucoperióstico osteotomía del hueso facial que cubre la zona apical de los dientes, eliminación del tejido blando apical, apicectomía de 2-3 mm, preparación de la cavidad apical mediante retrotips de ultrasonidos, hemostasia con gasa empapada en adrenalina (0,1%), y obturación retrógrada con material restaurador intermedio. El exceso de relleno radicular se eliminó y se limpió la cripta ósea. Por último, se reposicionó el colgajo y se reaproximaron los márgenes de la herida con suturas simples interrumpidas.

En el caso, los autores pudieron demostrar que la cirugía apical puede tener éxito en pacientes que reciben dosis altas de medicamentos antirresortivos y la curación clínica puede lograrse con un bajo riesgo de ONM. Sin embargo, cabe esperar una curación ósea periapical prolongada.⁽⁶¹⁾

3.5.6. Colocación de implantes dentales

La Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales,⁽⁵⁾ ofreció pautas de desempeño para pacientes tratados con bifosfonatos que están en proceso de colocación de implantes dentales:

1. Si estos medicamentos se administran por vía intravenosa en pacientes con cáncer, la colocación de implantes dentales está contraindicada.
2. Si los bifosfonatos se toman por vía oral, existen 3 posibilidades: la primera es, si el paciente ha sido tratado por menos de 3 años y no tiene riesgos clínicos, se pueden colocar implantes dentales sin alterar el tratamiento quirúrgico convencional; la segunda, si el paciente ha sido

tratado durante menos de 3 años y se trata conjuntamente con corticosteroides, los bifosfonatos deben retirarse 3 meses antes de la cirugía y no volver a administrarse hasta que el hueso haya sanado por completo; y por último si el paciente ha tomado bifosfonatos durante más de 3 años, es posible colocar implantes dentales, con la suspensión de los medicamentos 3 meses antes de la cirugía y se administrará el fármaco nuevamente después que el hueso haya sanado por completo.⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾

La Asociación Dental Americana (ADA), ⁽⁶⁴⁾ hace hincapié en la importancia de un mantenimiento regular para prevenir la periimplantitis cuando sea necesario, y si no hay respuesta, aplicar una revisión quirúrgica de los tejidos blandos con una modesta reconstrucción ósea.

Marx et al. ⁽⁶³⁾ recomiendan realizar el test de CTX a los pacientes que vayan a recibir un implante dental y hayan realizado tratamiento con bifosfonatos durante más de 3 años, o menos de 3 años conjuntamente con corticoides o quimioterapia. Si el valor es inferior a 150 pg/ml, los autores recomiendan diferir la cirugía y parar el tratamiento con bifosfonatos.

En un estudio realizado por Siebert et al. ⁽⁶²⁾ se tomaron en cuenta los criterios de Busers para evaluar la supervivencia del implante, y estos son:

1. Ausencia de quejas subjetivas persistentes como dolor, sensación de cuerpo extraño o disestesia;
2. Ausencia de infección periimplantaria con supuración;
3. Ausencia de movilidad
4. Ausencia de radiolucidez continua alrededor del implante.⁽⁶²⁾

Los implantes dentales son un sustituto moderno de la pieza dental; sin embargo, el estado del hueso receptor, su cantidad y calidad, además de su capacidad de cicatrización son factores importantes que pueden influir en la tasa de éxito periimplantario.^{(65) (66)}

En 2010, Bedogni et al. ⁽⁶²⁾ describieron a un paciente de 63 años, que recibía 6 años de alendronato oral y además contaba con un tratamiento de implantes y carga protésica. El paciente comenzó a tener problemas después de 2 años del procedimiento dental mencionado y entre sus signos clínicos contaba con la presencia de inflamación, dolor y sangrado alrededor de

los implantes. La situación se manejó con tratamiento local y antibióticos sistémicos. Estos pacientes deben ser informados del riesgo de presentar una ONM y riesgo del fracaso del proceso dental.⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁶⁾

Las series de casos han informado de complicaciones asociadas a la colocación de implantes en pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos, como de la herida en el lugar de colocación y el fracaso de la osteointegración del implante. Varios estudios han analizado los posibles mecanismos de fracaso del proceso dental en mención, concluyendo que los bifosfonatos reducen significativamente el recambio óseo alveolar y la cicatrización de las heridas, lo que aumenta el riesgo de ONM.⁽²³⁾⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾

Curiosamente, los estudios que incluyen aplicación local de bifosfonatos a las superficies de los implantes se han llevado a cabo con resultados positivos en modelos animales y humanos sin causar osteonecrosis de maxilares. La aplicación local de los agentes antirresortivos han mostrado una mejora en la fijación temprana y un aumento de la densidad ósea, tanto cerca como lejos del tornillo.⁽²³⁾ Abtahi et al.⁽⁷⁰⁾ demostraron que un recubrimiento de bifosfonato mejoraba la fijación de los implantes dentales en humanos, pues ellos llevaron a cabo un estudio aleatorio, en donde los implantes dentales recubiertos de fibrinógeno con pamidronato e ibandronato se insertaron en el maxilar. La estabilidad del implante se determinó mediante el análisis de la frecuencia de resonancia y el de estabilidad del implante. Los bifosfonatos consumidos por más de 10 años pueden no favorecer el tratamiento.⁽⁷⁰⁾

Una revisión sistemática de Madrid y Sanz⁽²³⁾ concluyeron, que no había pruebas de que la colocación de implantes en pacientes que se administran bifosfonatos orales (< 4 años) se asocie con la ONM en el corto período de seguimiento. Mientras que Hewitt y Farah⁽⁶⁵⁾ recomendaron que el tratamiento quirúrgico se proceda antes de que el paciente comience a tomar bifosfonatos. Por otra parte, en un enfoque atraumático, según la literatura existe la posibilidad de colocar implantes guiados sin colgajo, donde se requieren tiempos de cicatrización prolongados después de la cirugía y es necesario aplicar programas de mantenimiento.⁽⁷⁰⁾

La administración de bifosfonatos intravenosos es una contraindicación absoluta para la colocación de implantes dentales.⁽⁴⁵⁾ Todos los procedimientos dentoalveolares electivos como

implantes, ortodoncia y cirugía periapical no se recomiendan mientras los pacientes reciben antirresortivos intravenosos.^{(67) (71)(72)}

A continuación, Ayora et al.⁽⁷³⁾ presentaron un caso de una osteonecrosis dramática de la mandíbula asociada a la extracción de implantes dentales, en una paciente que estaba bajo tratamiento de bifosfonatos orales, dicha paciente de 82 años fue remitida al Departamento de Periodoncia y Cirugía Oral de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lieja en marzo de 2011, presentándose con quejas, dolor al masticar e inflamación gingival en la zona del molar inferior izquierdo durante tres meses. Seis meses antes, la paciente se sometió a la extracción de un implante inferior izquierdo, este procedimiento lo realizó por su dentista general que diagnosticó periimplantitis. El implante por su parte fue colocado 5 años antes y según el dentista, el procedimiento de extracción no tuvo incidencias. Dos meses después de la extracción del implante el lugar no se curó correctamente y estaba infectado.

El dentista general realizó un legrado de los tejidos de granulación y la extracción del primer molar inferior izquierdo. Después de semanas, el paciente fue remitido y al examen intraoral mostró una exposición ósea necrótica con hinchazón y secreción de pus a través de una fístula y una zona fibrótica, con brotes y neoplasia en el tejido blando.⁽⁷³⁾

Gráfico 11. Hueso necrótico expuesto



Fuente: tomada de ⁽⁷³⁾

En este caso realizaron una biopsia de tejidos duros y blandos, donde se demostró infiltrado con células inflamatorias crónicas. Los exámenes radiográficos mostraron un aumento de la

densidad de la médula ósea con secuestro óseo en la radiografía panorámica y las imágenes de TC presentaron destrucción del hueso cortical en la zona edéntula inferior izquierda, incluyendo el componente superior de la rama.⁽⁷³⁾

Sobre la base de los exámenes clínicos, histopatológicos y radiográficos, el paciente fue diagnosticado con una osteonecrosis de los maxilares grado 2. El historial médico reveló hipotiroidismo, neurodegeneración y la administración de risedronato oral (35 mg de Actonel) durante 15 años para el tratamiento de la osteoporosis. No hubo más medicación adicional.⁽⁷³⁾

Según el documento de posición de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales,⁽⁵⁾ el estándar de cuidado para una ONM de grado 2 es de atención para un enfoque conservador y contener el proceso de infección. Por consiguiente, en el caso clínico, el tejido restante granuloso, el hueso necrótico y la herida se irrigó mensualmente con una solución de doxiciclina (100 mg/ml). En cada irrigación de la herida, se expulsaron pequeños fragmentos óseos necróticos, mismos que fueron expulsados a través de múltiples fístulas.⁽⁷³⁾

El tratamiento antibiótico de elección fue una combinación de amoxicilina y ácido clavulánico 875 mg combinado con metronidazol 500 mg. Debido a que se identificó resistencia a la penicilina algunos meses después, se empleó la combinación de cefadroxil 500 mg y metronidazol 500 mg.⁽⁷³⁾

En este caso, la paciente no presentaba ningún factor de riesgo, como consumo de tabaco, quimioterapia o ingesta de corticoides, pero tomaba bifosfonatos por vía oral semanalmente durante 15 años y esta larga e ininterrumpida exposición a la molécula podría haber contribuido a la gravedad de las complicaciones tras la retirada del implante.⁽⁷³⁾

Según la literatura, el tratamiento quirúrgico radical debe ser considerado cuando la osteonecrosis parece implicar una gran superficie de la mandíbula, si la enfermedad no se resuelve con un tratamiento conservador y si la zona donante del paciente está bien perfundida y exenta de metástasis óseas.⁽⁷³⁾

La paciente fue derivada al Departamento Maxilofacial pero la opción de someterse a una hemimandibulectomía y reconstrucción de la misma fue rechazada. La cirugía extensiva no se recomendó debido a la edad de la paciente y los riesgos relacionados con la anestesia general.

Sin embargo, el enfoque conservador no proporcionó aliviar los síntomas ni evitar la evolución de la osteonecrosis mandibular. A todo aquello, cabe mencionar que el implante se colocó en la paciente mientras presentaba enfermedad periodontal no controlada. ⁽⁷³⁾

3.6. Otras consideraciones

3.6.1. Osteogénesis imperfecta

La Osteogénesis Imperfecta también conocida como “enfermedad de los huesos frágiles”, son un grupo de trastornos genéticamente heterogéneos del tejido conectivo, basados en anomalías cuantitativas y cualitativas del colágeno de tipo I, con una incidencia estimada de 1 por cada 20.000 nacidos vivos. ⁽⁷⁴⁾

El colágeno de tipo I es la principal proteína del hueso, y sus anomalías cualitativas y cuantitativas en la Osteogénesis Imperfecta son responsables de la tendencia de los huesos a deformarse y fracturarse. Además de los huesos frágiles y sus consecuencias como, fracturas atípicas, baja estatura, escoliosis y deformidades craneales, la OI puede asociarse también a manifestaciones extraesqueléticas, como afecciones cardiovasculares y neurológicas, pérdida de audición, escleróticas azules y en lo que respecta a la región oro-facial, se presenta con, cara de forma triangular, maloclusiones esqueléticas severas de Clase III, mordidas abiertas drásticas, molares impactados y dentinogénesis imperfecta, caracterizada por dientes frágiles opalescentes, por lo que necesitan cuidados especiales. ⁽⁷⁴⁾

Desde los años 90, el tratamiento con bifosfonatos se ha utilizado para el control sintomático de los tipos leves a graves de Osteogénesis imperfecta en niños y adolescentes, para aumentar la densidad ósea, reducir la incidencia de fracturas, prevenir o reducir el dolor óseo, la fragilidad y la deformidad ósea. Por lo tanto, debido a la complejidad de la enfermedad, hay que tener en cuenta las medidas de prevención primaria de las patologías orales y dentales durante el crecimiento. ⁽⁷⁴⁾

Las dosis de bifosfonatos en las enfermedades de osteogénesis imperfecta en los niños son significativamente menores y se administran en menos tiempo que en otras patologías del adulto como la metástasis de cáncer, osteoporosis y otras enfermedades óseas. Distintos autores sugieren la disminución del recambio óseo en el adulto y las comorbilidades como la principal

diferencia y factores que precipitan la ONM. De hecho, hasta la fecha la literatura no reporta ningún caso de osteonecrosis de los maxilares en niños con OI y tratados con bifosfonatos, ⁽⁷⁴⁾ lo que sugiere que las extracciones no están contraindicadas en estos pacientes, aquí la hipótesis que la literatura hace es que la edad temprana puede ser un factor de protección. ⁽⁶⁷⁾

En el análisis de la literatura, los pacientes se administraban en su mayoría bifosfonatos intravenosos y los cuales se realizaron procedimientos como: extracciones de dientes deciduos y permanentes con fines de ortodoncia, por dolor e infecciones, germectomías de terceros molares, intervenciones quirúrgicas de caninos incluidas, frenulectomías y ablaciones de sarro, dichos tratamientos se realizaron en pacientes afectados por Osteogénesis Imperfecta u otras afecciones. Milano et al. ⁽⁷⁴⁾ definieron el uso de ampicilina IV 50 mg/kg inmediatamente antes de la cirugía, debido a las numerosas extracciones dentales a las que se sometió a los pacientes bajo anestesia general.

3.6.2. Procesos endodónticos

En el ámbito de la endodoncia el comité asesor de la Asociación Dental Americana, ⁽¹⁶⁾ recomienda que los médicos deben usar una endodoncia de rutina técnica, pero la manipulación no debe tener lugar más allá del ápice del diente.

En pacientes con antecedentes de exposición a bifosfonatos, y especialmente los administrados por vía intravenosa, el tratamiento endodóntico es el preferido antes que la extracción para minimizar el riesgo de ONM, con recomendaciones en la colocación de un dique de goma atraumático y evitar el limado más allá del ápice, mientras que el proceso de apicectomía está contraindicado. Por su parte, si el tratamiento endodóntico está indicado, se deben considerar procedimientos que minimicen el traumatismo del hueso marginal y de los tejidos blandos ⁽⁶⁷⁾⁽⁷⁵⁾

Patel y Saberi, ⁽⁷⁶⁾ mencionan acerca de los dientes con ápice abierto y necrosis pulpar que representan un gran desafío para los odontólogos; sin embargo, los últimos años han sido testigos de un nuevo concepto para el manejo de estos casos que se llama "revascularización". Este concepto, basado en desinfectar el sistema del conducto radicular e inducir sangrado intracanal a través del foramen apical por sobreinstrumentación, motivando la revascularización

del conducto, esto puede desencadenar ONM. Por tanto, los tratamientos de elección en estos casos son la apexificación o la apexogénesis.⁽⁷⁶⁾

Existen medidas preventivas especiales, que deben seguirse estrictamente para reducir el riesgo de osteonecrosis de los maxilares durante el tratamiento de endodoncia: el trabajo debe realizarse en un ambiente estrictamente aséptico con un trauma mínimo, se recomiendan antibióticos profilácticos para pulpa necrótica en pacientes sometidos a tratamiento de bifosfonatos IV y orales durante más de 3 años, además de pacientes con varios dientes que requieren tratamiento de conducto. Se prefiere programar todos los tratamientos durante una sola visita, para limitar la dosis de profilaxis antibiótica a un solo régimen.⁽⁷⁶⁾

Tabla 11. Estrategias de manejo según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales.

A. Pacientes a punto de iniciar un tratamiento antirresortivo intravenoso para la terapia del cáncer.

- Se deben extraer los dientes no restaurables y los de mal pronóstico, además se debe completar otras cirugías dentoalveolares electivas necesarias.
- Es necesario realizar procedimientos de profilaxis dental, control de caries y odontología restauradora conservadora, pues son fundamentales para mantener los dientes funcionalmente sanos. Este nivel de atención debe continuarse indefinidamente.
- Los pacientes con dentaduras postizas completas o parciales deben examinarse en busca de áreas de traumatismo de la mucosa, especialmente a lo largo de la región del reborde lingual.
- Es fundamental que los pacientes sean educados sobre la importancia de la higiene dental y las evaluaciones dentales regulares, y que se les instruya específicamente para que informen sobre cualquier dolor, hinchazón o hueso expuesto. ⁽⁵⁾

B. Pacientes a punto de iniciar un tratamiento antirresortivo para la osteoporosis.

- Al inicio del tratamiento, se debe educar a los pacientes sobre los riesgos potenciales de la ONM, ya que es probable que la terapia antirresortiva supere los 4 años de tratamiento.
- Se debe enfatizar la importancia de optimizar la salud dental durante este período de tratamiento y más allá. ⁽⁵⁾

C. Pacientes asintomáticos que reciben bisfosfonatos intravenosos para el cáncer

- Mantener una buena higiene bucal y un cuidado dental es de suma importancia para prevenir enfermedades dentales que pueden requerir cirugía dentoalveolar.
- Deben evitarse los procedimientos que impliquen una lesión ósea directa. Los dientes no restaurables pueden tratarse mediante la extracción de la corona y el tratamiento de endodoncia de la parte restante.
- Debe evitarse la colocación de implantes dentales en el paciente oncológico que recibe terapia antirresortiva intravenosa. ⁽⁵⁾

Pacientes asintomáticos que reciben tratamiento antirresortivo para la osteoporosis

1) Personas que han tomado bisfosfonatos orales durante < 4 años y no tienen factores de riesgo clínicos.

No es necesario alterar o retrasar la cirugía planificada. Esto incluye todos los procedimientos dentoalveolares. Para la colocación de implantes dentales, se debe proporcionar un consentimiento informado relacionado con la posible falla del implante a largo plazo y el bajo riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares si el paciente continúa tomando un agente antirresortivo.

2) Pacientes que han tomado bisfosfonatos orales durante < 4 años y también corticosteroides o medicamentos antiangiogénicos concomitantes. Se debe contactar con el médico tratante que prescribe, para considerar la interrupción del bifosfonato oral durante al menos dos meses antes de alguna intervención odontológica, sin las condiciones sistémicas lo permiten. El antirresortivo no se reiniciará hasta que se haya producido la curación ósea.

3) Pacientes que han tomado bisfosfonatos orales durante >4 años con o sin terapia médica concomitante

Se debe contactar con el médico tratante que prescribe, para considerar la interrupción del antirresortivo durante dos meses antes de la administración oral, si las condiciones sistémicas lo permiten. El bisfosfonato no debe reiniciarse hasta que se haya producido la curación ósea. El riesgo de la terapia con bisfosfonatos orales a largo plazo requiere un análisis e investigación continuos. ⁽⁵⁾

3.7. Pausa farmacológica

3.7.1. Cese de la terapia antirresortiva antes de la extracción del diente u otros procedimientos que impliquen lesiones óseas.

3.7.1.1. Terapia antirresortiva para la osteoporosis u osteopenia

El concepto de pausa farmacológica en personas que reciben bifosfonatos orales y que requieren extracciones dentales ha sido un área de controversia constante con pocos datos que lo respalden. Un documento de posición de la AAOMS recomendó suspender los bifosfonatos orales para 3 meses antes y 3 meses después de la cirugía dental invasiva y si las condiciones sistémicas lo permiten. Sin embargo, actualmente no hay evidencia de que la interrupción del tratamiento con bifosfonatos altere el riesgo de ONM en pacientes después de una extracción dentaria.⁽⁵⁾⁽⁷⁷⁾

En 2011, el Consejo de Asuntos Científicos de la ADA,⁽⁷⁸⁾ revisó su recomendación anterior de un período de cese farmacológica y sugirió que los pacientes que reciben dosis acumulativas más bajas de bifosfonato (<2 años) pueden continuar la terapia antirresortiva durante el tratamiento dental invasivo.

Force et al.⁽⁵⁾ recomendó un descanso farmacológico en pacientes con mayor riesgo de desarrollar ONM, incluidos aquellos con mayor exposición acumulada a los bifosfonatos (> 4 años) y aquellos con factores de riesgo comórbidos como artritis reumatoide, exposición previa o actual a glucocorticoides, diabetes y tabaquismo, hasta que el sitio haya sanado.

Si bien no hay estudios que respalden estas recomendaciones, su enfoque se basa en la fisiología ósea y la farmacocinética de los medicamentos antirresortivos. Señalan que, dado que el 50% del fármaco se excreta por vía renal, el principal reservorio del bifosfonato es el osteoclasto, cuya vida es de 2 semanas. Por lo tanto, la mayor parte de dicho medicamento queda libre en el suero y sería extremadamente bajo 2 meses después de la última dosis de un bifosfonato oral, por lo que un período de 2 meses libre de fármacos debería ser adecuado antes de un procedimiento dental invasivo.⁽⁷⁸⁾

3.7.1.2. Pacientes oncológicos que reciben terapia antirresortiva mensual

Las personas que reciben bifosfonatos intravenosos mensuales para el tratamiento de una enfermedad oncológica tienen un mayor riesgo de desarrollar ONM después de la extracción del diente, por lo tanto, estos procedimientos deben evitarse si es posible.⁽⁵⁾

Los datos son escasos con respecto al efecto de suspender los bifosfonatos intravenosos antes de los tratamientos dentales invasivos en caso de que sean necesarios. Sin embargo, si se desarrolla ONM, el oncólogo puede considerar suspender la terapia antirresortiva hasta que se haya producido el cierre de los tejidos blandos, según el estado de la enfermedad.⁽⁷⁹⁾

3.8. CTX Biomarcador biológico para detectar la Osteonecrosis de los maxilares.

El CTX sérico es un índice biológico utilizado para medir remodelación y resorción ósea, es un marcador sustituto de la actividad osteoclástica. Pues los bifosfonatos ejercen su efecto farmacológico mediante la inhibición de la actividad osteoclástica. Más del 90% de la matriz ósea orgánica está formada por colágeno de tipo 1, que se sintetiza preferentemente en el hueso. Durante el metabolismo normal del hueso, el colágeno maduro de tipo 1 se degrada y pequeños fragmentos pasan a la sangre y se excretan a través de los riñones. Los telopéptidos C-terminales son los fragmentos del colágeno de tipo 1 que se miden mediante el ensayo BetaCrosslaps/Serum assay (CTX test).⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾

Los pacientes con un aumento de hueso como, por ejemplo, la enfermedad de Paget muestra un valor elevado de CTX, mientras que los que toman medicamentos antirresortivos como los bifosfonatos pueden tener un valor de CTX reducido. De hecho, se recomienda que todos los pacientes que empiecen a tomar bifosfonatos deben tener un CTX de referencia antes del tratamiento, para permitir la supervisión del mismo y el cumplimiento de la medicación por parte del paciente.⁽⁸⁰⁾⁽⁸²⁾

Marx et al.⁽⁸⁰⁾ en 2007, sugirieron la prueba de CTX suero en ayunas por la mañana para ayudar a los médicos a identificar pacientes con riesgo de desarrollar ONM. Sugirió que un valor inferior a 100 pg/ml representaba un alto riesgo de ONM; 100-150 pg/ml, un riesgo moderado; y más de 150 pg/ml, un riesgo mínimo o ningún riesgo, sin embargo, no predice el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares.⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾

3.9. Discusión

3.9.1. Análisis de las principales consideraciones que se deben tomar en cuenta en los procedimientos odontológico-quirúrgicos en pacientes que se encuentren bajo tratamiento de bifosfonatos

En la presente revisión bibliográfica, las principales consideraciones a tomar en cuenta en pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos, según la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons ⁽⁵⁾, es realizar en primer lugar procedimientos quirúrgicos necesarios antes de la medicación con bifosfonatos, además, Goodday et al. ⁽¹⁶⁾, propone que la profilaxis dental y control de caries, también sean condiciones que se debe realizar al paciente antes del tratamiento con los antirresortivos. Por su parte, Di Fede et al. ⁽¹⁷⁾, Werner et al. ⁽⁶¹⁾, y Hellstein et al. ⁽⁷⁸⁾, indican que todos los pacientes que lleven consigo una dentadura postiza, deben examinarse el área de la mucosa, evitando traumatismos, dolor e hinchazón. Finalmente, Polymeri et al. ⁽¹⁸⁾ y Bielsa et al. ⁽⁷²⁾ exponen que las evaluaciones dentales regulares, indicaciones de higiene oral y la información a otorgar al profesional odontólogo sobre cualquier tipo de dolor, hinchazón o hueso expuesto, para evitar cualquier alteración oral.

Varios autores como Di Fede et al. ⁽¹⁷⁾, Gaudin et al. ⁽⁴¹⁾, Chiu et al. ⁽⁴²⁾ Yamamoto et al. ⁽⁶⁸⁾, Hellstein et al. ⁽⁷⁸⁾ y Caballero et al. ⁽⁸³⁾, sugieren acerca de la pausa farmacológica a únicamente personas que reciben tratamiento con bifosfonatos orales y requieren cirugía oral, pues ellos deben cesar con el tratamiento dos meses antes de la cirugía y retomar cuando se haya producido una curación ósea. Por otro lado la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons ⁽⁵⁾, mencionan que los pacientes que se encuentren bajo tratamiento de bifosfonatos intravenosos, debe evitarse cualquier tipo de cirugía dentoalveolar que implique hueso, o en tal caso los dientes no restaurables pueden tratarse mediante la extracción de la corona y tratamiento de endodoncia de la parte restante, a lo que se contraponen Hoefert et al. ⁽⁹⁾ y Mozzati et al. ⁽⁵⁷⁾ ya que aluden, que la exodoncia si puede ser una opción en estos pacientes, realizando extracciones atraumáticas mediante elásticos de ortodoncia en donde únicamente se requerirá tiempo y disponibilidad del paciente. Por su parte Scoletta et al. ⁽¹⁰⁾ y Ferlito et al. ⁽⁶⁰⁾ proponen tratamientos de empleo de plasma autólogo rico en factores de crecimiento, después de una extracción, como método de éxito para este tipo de pacientes.

3.9.2. Efectos secundarios en procedimientos odontológico-quirúrgicos en pacientes que se encuentren bajo tratamiento de bifosfonatos

En relación a los efectos secundarios orales en pacientes que se encuentran bajo tratamiento de bifosfonatos, varios autores como: Orozco et al. ⁽⁴⁾, Polymeri et al. ⁽¹⁸⁾, Saldanha et al. ⁽³²⁾, Boff et al. ⁽⁴⁹⁾ y Lazarovici et al. ⁽⁸¹⁾ optan por la osteonecrosis de los maxilares, ya que esta patología es el resultado del tratamiento con antirresortivos a largo plazo, donde no involucra radioterapia en la región craneofacial y en donde la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales ⁽⁵⁾, determina esta patología como, una superficie ósea expuesta durante más de 8 semanas y que la misma se pueda sondear a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial.

3.9.3. Factores de riesgo en los procedimientos odontológico-quirúrgicos en pacientes que se encuentren bajo tratamiento de bifosfonatos

Según varios autores, como Lorz et al. ⁽⁸⁾, Rodríguez et al. ⁽¹⁵⁾, Akram et al. ⁽²⁴⁾, Kalra et al. ⁽²⁹⁾, Smith et al. ⁽³⁰⁾, Brock et al. ⁽³³⁾, Migliorati et al. ⁽³⁸⁾, Kato et al. ⁽⁴⁰⁾, Alhussain et al. ⁽⁵⁰⁾, Ristow et al. ⁽⁵⁴⁾, Mozzati et al. ⁽⁵⁷⁾, Vescovi et al. ⁽⁵⁸⁾, Scoletta et al. ⁽⁵⁹⁾, Ferlito et al. ⁽⁶⁰⁾, Thirunavukarasu et al. ⁽⁶⁴⁾, Bielsa et al. ⁽⁷²⁾, Hellstein et al. ⁽⁷⁸⁾, concuerdan que el proceso de exodoncia es el tratamiento más frecuente en el área de cirugía oral, reportándose como el factor principal causante de la osteonecrosis de los maxilares en un 52% al 62%. Por otra parte, según Scoletta et al. ⁽¹⁰⁾, Vescovi et al. ⁽²⁷⁾, Kawakita et al. ⁽³⁵⁾ y Alhussain et al. ⁽⁵⁰⁾ mencionan que el riesgo de desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares, tras la extracción dental en pacientes con cáncer y expuestos a bifosfonatos intravenosos oscila entre el 1,6% y el 14,8%. Mientras que Gaudin et al. ⁽⁴¹⁾ y Chiu et al. ⁽⁴²⁾ exponen que el riesgo de la ONM en pacientes que reciben fármacos orales después de la extracción de un diente parece ser relativamente bajo con un 0,5%, 2,5%, 3,0% y 3,7%.

Mientras tanto, según Giribone et al. ⁽²⁾, señalan además que la zona anatómica cuenta como un factor para el desarrollo de la osteonecrosis, en donde la zona mandibular presenta un 68.1%, de probabilidad y con un porcentaje de dolor e infección de un 80.5%, por su parte Lorz et al. ⁽⁷⁾, mencionan que la patología en la zona retromolar se presenta en un 65.5%, mientras que Brock et al. ⁽³³⁾, indican que la patología se presenta en la zona maxilar en un 27.7% y

finalmente, Ristow et al. ⁽⁵⁴⁾, señalan que la patología se presenta en ambas zonas en un 4.2%. Por otro lado, Vescovi et al. ⁽²⁷⁾, exponen que además de las zonas óseas, existen factores de enfermedad local concomitante como la periodontitis grave causante de la osteonecrosis de los maxilares en un 2%, mientras que Ristow et al. ⁽⁵⁴⁾ por su parte estiman que el riesgo de desarrollar ONM es aproximadamente siete veces mayor en pacientes con presencia de infección periodontal y abscesos dentales.

4. CONCLUSIONES

En conclusión, y detrás del análisis de las principales consideraciones que se deben tomar antes de involucrarse con la administración de bifosfonatos, están la realización de procedimientos dentales preventivos como: profilaxis y mantenimiento de una buena higiene oral con colutorios de clorhexidina al 0,12%, operatorias, medicación profiláctica y actos quirúrgicos como extracciones, colocación de implantes, cirugías periodontales o perirradiculares. Posteriormente, en el proceso transoperatorio, se debe impedir las acciones dentales invasivas que involucren hueso, pero si hay la necesidad de hacerlo, tomar en cuenta, incisiones con características precisas, el manejo correcto de los bordes óseos, evitar desperiostización excesiva e incluir técnicas como exodoncias atraumáticas con elásticos de ortodoncia, terapias con aplicación de plasma rico en factores de crecimiento o aplicación de láser de bajo nivel, y finalmente, en el acto post quirúrgico, tomar en cuenta la medicación profiláctica, higiene oral impidiendo la diseminación bacteriana, monitoreo dental y radiográfico. Si hay la necesidad de una pausa farmacológica, la interconsulta con el médico tratante es esencial.

El efecto secundario principal por ingesta de bifosfonatos a largo plazo, es la osteonecrosis de los maxilares, mismo que se produce al no aplicar las medidas necesarias antes, durante y después de los actos quirúrgicos; esta patología se denomina como un área de hueso expuesto que no ha sanado después de 8 semanas y que los pacientes no hayan recibido radioterapia, porque caso contrario se estaría hablando de osteorradionecrosis.

Finalmente, para evitar la generación de una osteonecrosis de los maxilares en pacientes que estén bajo tratamiento de bifosfonatos, hay que tener en cuenta ciertos factores, los cuales son considerados de riesgo y entre ellos están las enfermedades inflamatorias a nivel oral como la periodontitis o lesiones periapicales, periimplantitis, la osteomielitis de base, la mala higiene oral, procedimientos dentales invasivos como exodoncias, cirugía periapical o perirradicular, colocación de implantes, además de los bifosfonatos nitrogenados y la vía de administración intravenosa, pues todos aquellos suelen ser factores predisponentes para el desarrollo de efectos secundarios a nivel oral, es por ello, que los pacientes deben optar por un tratamiento dental preventivo.

5. PROPUESTA

Sugerir que con el tiempo se realice un manual que aborde las consideraciones odontológicas quirúrgicas para pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos, basándose primordialmente de un compendio de autores, permitiendo tener una guía enfocada de los actos quirúrgicos para pacientes que se encuentran con este tipo de medicamentos.

Motivar a los profesionales de la salud oral, el manejo correcto de las historias clínicas, un exhaustivo cribado es necesario para tener en cuenta los factores de riesgo mencionados, en especial las infecciones que abordan la cavidad oral, ya que, al estar en presencia de estas, el riesgo de desarrollar efectos secundarios es mayor.

El efecto secundario por ende, es la osteonecrosis de los maxilares, el mismo que puede aparecer después de haber realizado el acto quirúrgico, por lo tanto, se recomienda evitar lesiones que involucren hueso, pero si existe la necesidad de hacerlo, hay que tener en cuenta las indicaciones precisas como, realizar procesos quirúrgicos menos traumáticos evitando los bordes óseos afilados mismos que pueden causar lesiones en la mucosa, además de la proliferación de microorganismos causando infecciones.

Finalmente, incentivar a los estudiantes y futuros odontólogos a realizar más investigaciones sobre el tema ya que es de gran interés para la carrera, aportando información amplia e interesante para generar de tal manera un diagnóstico oportuno de la patología ósea.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Vidal M, Medina C, Torres L. Seguridad de los bifosfonatos. *Rev Soc Española del Dolor*. 2011;18:43–55.
2. Jorge G, Pedro C. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontoestomatología* [Internet]. 2013;15(21):45–58. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392013000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
3. Nubia D, Prado Y, Especialista En B, Oral C, Profesor M, Departamento Atención I, et al. Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos. *Rev aDM*. 2011;68(11):8–168.
4. Orozco C, Maalouf NM. Safety of Bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2012;38(4):681–705. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2012.09.001>
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938–56.
6. Marx P. Letters to the editor. *Soc Thought*. 1979;5(4):1–1.
7. Sabe C, Odontólogo EL, En G, Rica C, Patricia L, Rica UDC, et al. Investigación “OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR BIFOSFONATOS : 2013;9(2):23–30.
8. Patricia L. Prevención De La Osteonecrosis De Maxilares Inducida Por Bifosfonatos: Guía Para El Odontólogo General. *Rev Científica Odontológica*. 2014;10(1):63–72.
9. Hoefert S, Grimm M, Sharghi F, Geist A, Krimmel M, Reinert S. Atraumatic tooth extraction in patients taking bisphosphonates: a review of literature and experience with

three cases. *Oral Maxillofac Surg.* 2014;18(3):341–9.

10. Scoletta M, Arata V, Arduino PG, Lerda E, Chiecchio A, Gallesio G, et al. Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: A refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2013;71(6):994–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2013.01.006>
11. Bejar CR, Manuel V, Félix C. *Od175H.* 2017;74(5):252–60.
12. Almagro JS. UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO Universidad San Francisco de Quito [Internet]. Director. 2007. 1–50 p. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-07642019000300083&script=sci_arttext&tlng=n
13. Poblete F, Dallaserra M, Yanine N, Araya I, Cortés R, Vergara C, et al. Incidencia de complicaciones post quirúrgicas en cirugía bucal . Incidence of post-surgical complications in oral surgery . 2020;13(1):13–6.
14. Martínez González JM. *Cirujía Bucal Patología y técnica.* :1–1306.
15. Martínez-Rodríguez N, Rubio-Alonso LJ, Leco-Berrocal I, Barona-Dorado C, Martínez-González JM. Exodoncia en pacientes geriátricos con bifosfonatos. *Av Odontoestomatol.* 2015;31(3):173–9.
16. Goodday RH. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2015;27(4):527–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.006>
17. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: New paradigm of primary prevention. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
18. Polymeri AA, Kodovazenitis GJ, Polymeris AD, Komboli M. Bisphosphonates: Clinical applications and adverse events in dentistry. *Oral Heal Prev Dent.* 2015;13(4):289–99.

19. Ceponis P, Keilman C, Guerry C, Freiburger JJ. Hyperbaric oxygen therapy and osteonecrosis. *Oral Dis.* 2017;23(2):141–51.
20. Cortés-Motta M FR. Odontología. *CES Odontol* [Internet]. 2016;2(29):65–77. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v29n2/v29n2a08.pdf>
21. Dawson-Hughes B, Looker AC, Tosteson ANA, Johansson H, Kanis JA, Melton LJ. The potential impact of the National Osteoporosis Foundation guidance on treatment eligibility in the USA: An update in NHANES 2005-2008. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):811–20.
22. Shudo A, Kishimoto H, Takaoka K, Noguchi K. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporos Int.* 2018;29(10):2315–21.
23. Shah NP, Katsarelis H, Pazianas M, Dhariwal DK. Periodontal disease, dental implants, extractions and medications related to osteonecrosis of the jaws. *Dent Update.* 2015;42(9):878–89.
24. Akram Z, Abduljabbar T, Kellesarian SV, Abu Hassan MI, Javed F, Vohra F. Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in the management of periodontal disease: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(3):444–54.
25. Krishnan S, Pandian S, Aravind Kumar S. Effect of bisphosphonates on orthodontic tooth movement—An update. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(4):ZE01–5.
26. Iglesias-Linares A, Yáñez-Vico RM, Solano-Reina E, Torres-Lagares D, González Moles MÁ. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *J Dent.* 2010;38(8):603–11.
27. Vescovi P, Giovannacci I, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, et al. Tooth extractions in high-risk patients under bisphosphonate therapy and previously affected with osteonecrosis of the jaws: surgical protocol supported by low-level laser therapy. *J Craniofac Surg.* 2015;26(3):696–9.

28. Hansen PJ, Knitschke M, Draenert FG, Irle S, Neff A. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) in patients taking bisphosphonates for osteoporosis treatment-a grossly underestimated risk? *Clin Oral Investig*. 2013;17(8):1829–37.
29. Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. *J Oral Biol Craniofac Res* [Internet]. 2013;3(1):25–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jobcr.2012.11.001>
30. Smith SJ, AlQranei M, Alagl AS, Almas K. Tooth Extraction Protocols for Patients on Bisphosphonate Therapy: An Update. *J Int Acad Periodontol*. 2017;20(1):38–47.
31. Pompa G, Bignozzi I, Cristalli MP, Quaranta A, Di Carlo S, Annibali S. Bisphosphonate and osteonecrosis of the jaw: The oral surgeon's perspective. *Eur J Inflamm*. 2012;10(1):11–23.
32. Saldanha S, Shenoy VK, Eachampati P, Uppal N. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Gerodontology*. 2012;29(3):177–87.
33. Brock G, Barker K, Butterworth CJ, Rogers S. Practical considerations for treatment of patients taking bisphosphonate medications: an update. *Dent Update*. 2011;38(5).
34. Kullar AS, Miller CS. Are There Contraindications for Placing Dental Implants? *Dent Clin North Am* [Internet]. 2019;63(3):345–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.02.004>
35. Kawakita A, Yanamoto S, Morishita K, Naruse T, Hayashida S, Soutome S, et al. Discontinuing oral bisphosphonate therapy during dental extraction does not prevent osteonecrosis of the jaw: A multicenter retrospective study of 341 patients with propensity score matching analysis. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol* [Internet]. 2017;29(6):522–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoms.2017.07.008>
36. Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW, Sedghizadeh PP. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8(1):40–8.

37. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hodges JS, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, et al. Periodontal Disease as a Risk Factor for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Periodontol.* 2014;85(2):226–33.
38. Migliorati CA, Saunders D, Conlon MS, Ingstad HK, Vaagen P, Palazzolo MJ, et al. Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. *J Am Dent Assoc [Internet].* 2013;144(4):406–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2013.0134>
39. Radziszewski P, Włodarczyk M, Yafimtsau I. Treatment of an oronasal fistula in a patient on bisphosphonate therapy: A case study. *Dent Med Probl.* 2020;57(1):117–23.
40. Kato GF, Lopes RN, Jaguar GC, Silva AP, Alves FA. Evaluation of socket healing in patients undergoing bisphosphonate therapy: Experience of a single Institution. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(4):0–6.
41. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(10):922–32.
42. Chiu WY, Yang WS, Chien JY, Lee JJ, Tsai KS. The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects. *PLoS One.* 2018;13(4):1–12.
43. Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int.* 2017;28(8):2465–73.
44. Ueda N, Nakashima C, Aoki K, Shimotsuji H, Nakaue K, Yoshioka H, et al. Does inflammatory dental disease affect the development of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients using high-dose bone-modifying agents? *Clin Oral Investig.* 2021;25(5):3087–93.

45. Zahid TM, Wang BY, Cohen RE. Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants. *J Oral Implantol*. 2011;37(3):335–46.
46. Soutome S, Hayashida S, Funahara R, Sakamoto Y, Kojima Y, Yanamoto S, et al. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS One* [Internet]. 2018;13(7):1–12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623190632%0Ahttp://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0201343>
47. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Vardas E, Kouri M, Galiti D, Galitis E, et al. Alveolar bone histological necrosis observed prior to extractions in patients, who received bone-targeting agents. *Oral Dis*. 2020;26(5):955–66.
48. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2014;117(6):31–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2012.08.442>
49. Boff RC, Salum FG, Figueiredo MA, Cherubini K. Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Arch Oral Biol*. 2014;59(8):790–9.
50. Alhussain A, Peel S, Dempster L, Clokie C, Azarpazhooh A. Knowledge, practices, and opinions of ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015;73(6):1095–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.12.040>
51. McGowan K, Ware RS, Acton C, Ivanovski S, Johnson NW. Both non-surgical dental treatment and extractions increase the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: case-control study. *Clin Oral Investig*. 2019;23(11):3967–75.
52. Şahin O, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Aliyev T, Odabaşı O. Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery: An institution's experience. *J Clin*

Exp Dent. 2020;12(8):e771–6.

53. Bermúdez-Bejarano EB, Serrera-Figallo M ángeles, Gutiérrez-Corrales A, Romero-Ruiz MM, Castillo-de-Oyagüe R, Gutiérrez-Pérez JL, et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(1):e141–9.
54. Ristow O, Rückschloß T, Moratin J, Müller M, Kühle R, Dominik H, et al. Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake— A randomized pilot trial. *Oral Dis*. 2021;27(3):532–46.
55. Spanou A, Nelson K, Ermer MA, Steybe D, Poxleitner P, Voss PJ. Primary wound closure and perioperative antibiotic therapy for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction. *Quintessence Int (Berl)*. 2020;51(3):220–8.
56. Aparecida Cariolato F, Carelli J, de Campos Moreira T, Pietrobon R, Rodrigues C, Bonilauri Ferreira AP. Recommendations for the Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review. *J Evid Based Dent Pract [Internet]*. 2018;18(2):142–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2017.11.002>
57. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2013;24(5):1707–12.
58. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(4):1–6.
59. Scoletta M, Arduino PG, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A, et al. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: A cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 2011;69(2):456–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2010.07.026>
60. Ferlito S, Puzzo S, Liardo C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated

with zoledronate: A case series. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2011;69(6):e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2010.10.055>

61. Werner Moeller Andersen S, Storgaard Jensen S, Schiodt M. Apical surgery in cancer patients receiving high-dose antiresorptive medication—a retrospective clinical study with a mean follow-up of 13 months. *Oral Maxillofac Surg*. 2021;25(2):237–46.
62. Siebert T, Jurkovic R, Statelova D, Strecha J. Immediate implant placement in a patient with osteoporosis undergoing Bisphosphonate therapy: 1-Year preliminary prospective study. *J Oral Implantol*. 2015;41:360–5.
63. Moreno-Sánchez M, Monje Gil F, González-García R, Manzano Solo de Zaldívar D. Bifosfonatos e implantes dentales, ¿son incompatibles? Revisión de la literatura. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* [Internet]. 2016;38(3):128–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2014.10.002>
64. Thirunavukarasu A, Pinto HG ranch., Seymour KG u. Bisphosphonate and Implant Dentistry - Is it Safe? *Prim Dent J*. 2015;4(3):30–3.
65. Javed F, Almas K. Osseointegration of Dental Implants in Patients Undergoing Bisphosphonate Treatment: A Literature Review. *J Periodontol*. 2010;81(4):479–84.
66. Jacobsen C, Metzler P, Rössle M, Obwegeser J, Zemann W, Grätz KW. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: Clinical observations. *Clin Oral Investig*. 2013;17(1):167–75.
67. Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J*. 2011;56(1):2–9.
68. Yamamoto S, Maeda K, Kouchi I, Hirai Y, Taniike N, Yamashita D, et al. Development of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw after dental implant removal: A case report. *J Oral Implantol*. 2018;44(5):359–64.
69. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Dental Implant Patients: A

- South Australian Case Series. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010;68(2):337–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.037>
70. Ballantyne E. “Bisphosphonates: Possible Modes of Action and Implications for Dental Implant Treatment. A Review of the Literature.” *J Gen Pract*. 2016;03(01).
 71. Reddy MS, Geisinger ML, Liu P-R, Holmes CM, Vassilopoulos PJ, Geurs NC. Intravenous Bisphosphonates for Osteoporosis and Implant Placement. *Clin Adv Periodontics*. 2012;2(1):42–7.
 72. Sanchis-Bielsa JM, Bagán JV, Murillo J, Díaz JM, Asensio L. Risk of developing BRONJ among patients exposed to intravenous bisphosphonates following tooth extraction. *Quintessence Int (Berl)*. 2014;45(9):769–77.
 73. Fernández Ayora A, Herion F, Rompen E, Reginster JY, Magremanne M, Lambert F. Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal. *J Clin Periodontol*. 2015;42(2):190–5.
 74. Contaldo M, Luzzi V, Ierardo G, Raimondo E, Boccellino M, Ferati K, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and dental surgery procedures in children and young people with osteogenesis imperfecta: A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020;121(5):556–62.
 75. Gallego L, Junquera L, Pelaz A, Díaz-Bobes C. Rubber dam clamp trauma during endodontic treatment: A risk factor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2011;69(6):e93–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2010.06.197>
 76. Alrahabi MK, Ghabbani HM. Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy. *Saudi Med J*. 2018;39(3):232–8.
 77. Lee JS, Kim MK, Kang SH. Effect of warfarin discontinuation on the incidence of postoperative bleeding in tooth extraction. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2020;46(4):228–34.

78. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* [Internet]. 2011;142(11):1243–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0108>
79. Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, Takeda Y, Miyamoto H, Kawaoka Y, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):231–9.
80. O’Connell JE, Ikeagwani O, Kearns GJ. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Ir J Med Sci*. 2012;181(2):237–42.
81. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010;68(9):2241–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2010.05.043>
82. Lorz DDS P, Varela DDS R. La prueba CTX como evaluador de riesgo en el diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares inducida por el uso de bifosfonatos. *Odovtos - Int J Dent Sci*. 2015;17(1):41.
83. Caballero K, Centurión K, Reyes G, Alvarez M del P, Alarcón-Palacios M. Bisfosfonatos en cirugía oral: Revisión de literatura. *Rev Estomatológica Hered*. 2014;23(4):230.

7. ANEXOS

7.1 Anexo 1. Tabla de caracterización de artículos científicos escogidos para la revisión.

N°	TITULO ARTICULO	N° CITACIONES Scholar	Año de Publicación	Vida útil del Artículo en años	ACC mayor 1,5	Revista	Factor de Impacto Scopus	Cuartil	LUGAR DE BUSQUEDA
2	Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer: a single institutional prospective study	33	2017	4	8,25	Clinical Oral Investigations	1,02	Q1	Springer Link
3	Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study	19	2018	3	6,33	Osteoporosis International	1,37	Q1	Springer Link
4	Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake—A randomized pilot trial	1	2021	0,166666667	6,00	Oral Diseases	0,78	Q1	Scopus
5	Discontinuing oral bisphosphonate therapy during dental extraction does not prevent osteonecrosis of the jaw: A multicenter retrospective study of 341 patients with propensity score matching analysis	7	2017	4	1,75	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	0,17	Q4	Elsevier
6	A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ?	58	2017	4	14,50	Osteoporosis International	1,37	Q1	Springer Link
7	Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw	27	2015	6	4,50	Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America	0,51	Q2	Elsevier
8	Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a multicenter retrospective study	56	2015	6	9,33	Journal of clinical periodontology	2,48	Q1	Scopus
9	Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study	15	2019	2	7,50	Osteoporosis International	1,37	Q1	Springer Link
14	The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention	60	2018	3	20,00	BioMed Research International Oral Surgery	0,68	Q2	Scopus
15	Primary wound closure and perioperative antibiotic therapy for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review	6	2020	1	6,00	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal	0,13	Q4	Scopus
16	Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaws secondary to tooth extractions: A systematic review	27	2016	5	5,40	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal	0,62	Q2	PubMed
17	Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor?	26	2018	3	8,67	PLoS ONE	1,02	Q1	PubMed
18	Altraumatic tooth extraction in patients taking bisphosphonates: a review of literature and experience with three cases	9	2014	7	1,29	Oral and Maxillofacial Surgery	0,52	Q2	Springer Link
19	Tooth Extraction Protocols for Patients on Bisphosphonate Therapy: An Update	0	2017	4	-	Journal of the International Academy of Periodontology	0,11	Q4	PubMed
20	Tooth extraction and oral bisphosphonates: comparison of different surgical protocols	14	2011	10	1,40	Joint Bone Spine	0,87	Q2	Elsevier
21	The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic patients: a systematic review	15	2018	3	5,00	PLoS ONE	1,02	Q1	PubMed
22	The effect of bisphosphonate discontinuation on the incidence of postoperative medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review	5	2020	1	5,00	Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgery	0,39	Q3	PubMed
23	Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates	68	2013	8	8,50	Osteoporosis International	1,37	Q1	Springer Link
24	Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy	75	2012	9	8,33	Oral Oncology	1,74	Q1	Elsevier
25	Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction	43	2013	8	5,38	The Journal of the American Dental Association	0,56	Q2	Elsevier
26	Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a systematic review	153	2012	9	17,00	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	1,02	Q1	Elsevier
28	Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by a systematic review	85	2013	8	10,63	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal	0,62	Q2	PubMed

7.2. Anexo 2. Tabla de metaanálisis utilizada para la revisión sistemática

Nro	Autor	Título	Consideraciones que se deben tomar en cuenta en los procedimientos odontológicos quirúrgicos en pacientes que se encuentran bajo tratamiento de bisfosfonatos	Factores de riesgo	Efectos secundarios	Interesante
1	Tomas Siebert, MD, PhD; Richard Jurkovic, MD, PhD; Dagmar Streltova, DDS, PhD; Jurej Strecha, MD, PhD	Immediate Implant Placement in a Patient With Osteoporosis Undergoing Bisphosphonate Therapy: 1-Year Preliminary Prospective Study (Colocación inmediata de implantes en un paciente con osteoporosis sometido a terapia con bisfosfonatos: estudio prospectivo preliminar de 1 año)	extrajeron antes del proceso de la colocación de que un total de 120 implantes, de 3.7 mm de ancho y 16 mm de largo, se insertaron inmediatamente en las mandíbulas anteriores. - Las fijaciones del implante se sellaron con tornillos de cierra y la herida de la cirugía postimplante se trató principalmente con una sutura absorbible. - Durante el tratamiento, todos los pacientes recibieron antibioterapia sistémica de 1 g de amoxicilina + ácido clavulánico dos veces al día durante 6 días, comenzando 24 horas antes de la cirugía. - La cirugía de segunda etapa con pilares de cicatrización y tratamiento oral preoperatorio que consista en la educación del paciente, el mantenimiento de una buena higiene bucal, el tratamiento de caries y periodontitis, y ajuste de la dentadura si es necesario. - Antibióticos orales (al menos 250 mg de amoxicilina o 200 mg de claritromicina) administrados profílicamente 60 minutos antes de la extracción quirúrgica de acuerdo con las directrices para la prevención de la infección del sitio quirúrgico.	Periodontitis crónica y la exodoncia - El riesgo relativo de BRONJ después de la extracción dental en pacientes con cáncer que reciben BP es 16 y 50 veces mayor que en los pacientes con cáncer que reciben BP que no se han sometido a una extracción dental. - Los pacientes con factores de riesgo sistémicos como administración de glucocorticoides/inmunosupresores, diabetes mellitus, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, y/o la dislipidemia se consideró que tenían un riesgo mucho mayor riesgo de BRONJ. - El riesgo de BRONJ es menor en los pacientes osteopóroticos que	Osteonecrosis de los maxilares, mismo que se	mujeres posmenopáusicas, mismo que se caracteriza por una disminución de la masa y la fuerza ósea. - Los PA orales son los agentes farmacológicos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis. - Para una buena osteointegración, una buena estabilidad primaria del implante en el hueso es un factor crítico, que depende de varios factores, como: la densidad del hueso que recibe la implantación, una evaluación preoperatoria y una tomografía computarizada cuantitativa que puede ser informativa para el implántologo. - Sinliti et al realizaron un análisis histológico comparativo de implantes con carga eliminada de pacientes con y sin - Las vacaciones farmacológicas antes de la extracción de un diente suelen realizarse como como medida de precaución para minimizar la influencia de los BFs en el desarrollo de BRONJ. Sin embargo, Taguchi et al Sugieren que la interrupción del tratamiento con Bisfosfonatos puede no prevenir la BRONJ, y puede aumentar los acontecimientos adversos llevando a la interrupción del tratamiento de la osteoporosis.
2	A. Shudo & H. Kishim	Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study (Los bisfosfonatos orales a largo plazo retrasan la cicatrización tras la extracción de un diente: un estudio prospectivo de una sola institución)		El riesgo de BRONJ es menor en los pacientes osteopóroticos que		
3	Yoshi Nakano Thomas Ruckschold Julia Moratin Michael Küller Reinold Kühle Holm	Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake—A randomized pilot trial: Cierre de heridas y alveoplastia tras extracciones dentales preventivas en pacientes con ingesta de antiresorptivos—Un ensayo piloto aleatorizado	antiresorptivo, se cumplen las siguientes medidas preventivas bien establecidas: (a) terapia antibiótica, (b) cirugía traumática, (c) alveoplastia, y (d) cierre primario de heridas, todas estas medidas preventivas se llevan a cabo para para eliminar la contaminación bacteriana, la	Incrementar el riesgo de desarrollo de MIRONJ. - Siguen considerando la extracción del diente como el principal factor de riesgo y no aceptan medidas preventivas bien establecidas - Sugiere que el factor de riesgo clave para el desarrollo de la MIRONJ no son las extracciones dentales en sí, sino las condiciones infecciosas - Cirugía a - - - - - - Enfermedad maligna, artritis reumatoide, insuficiencia renal - Medicación (bisfosfonatos) prolongada - Presencia de periodontitis periapical - Número de dientes extraídos - El estado de la herida (cierre abierto/completo) - Los procedimientos de implante, se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de la osteonecrosis mandibular relacionada con la medicación - En un estudio de casos y controles de pacientes con cáncer expuestos a zoledronato, la extracción dental se asoció con un riesgo 16 veces mayor de osteonecrosis de la mandíbula. - El riesgo de desarrollar BRONJ tras la extracción de un diente en - Se cree que la MIRONJ después de una extracción dental tiene una tasa de incidencia global del 0.09-0.34%, mientras que la extracción de dientes fue el principal factor desencadenante en el 67% de los casos de BRONJ. - En el presente caso el procedimiento como la incisión y la extracción de hueso no fueron factores de riesgo significativos para la MIRONJ, pero la amputación de la raíz y una herida abierta se asociaron significativamente con su desarrollo.	La incidencia de osteonecrosis de los maxilares + El motivo del tratamiento con BFs fue la osteoporosis periosticamente mencionan que el desprendimiento del periostio limita la irrigación sanguínea del periostio al hueso y, por tanto, aumenta el riesgo de MIRONJ. Por el contrario, los que promueven el colgajo mucoparietal preparado sub-odontológicamente consideran que este "La Asociación Alemana de Univeros Orales y Maxilofaciales en 2009 y su actualización en 2014 recomendaba suspender los BFs orales durante 3 meses antes y 3 meses después de la cirugía dental invasiva, cuando las condiciones sistémicas lo permitieran. El documento de posición de 2014 sugirió que, aunque hay datos limitados para apoyar o refutar el beneficio de unas vacaciones farmacológicas para los pacientes osteopóroticos que reciben terapia antiresorptiva, todavía puede haber un beneficio técnico para aquellos pacientes con historias de exposición prolongada de más de 4 años. - En una encuesta realizada a más de 13.000 miembros del consorcio de atención integrada Kaiser Permanente, la recomendación de suspensión de los fármacos orales disminuyó antes de procedimientos dentales invasivos en pacientes con osteoporosis. - Damm y Jones propusieron varias alternativas a la suspensión de los fármacos orales antes del tratamiento dental invasivo. Señalaron que el nivel de fármacos libres que buscaban atención dental rutinaria mientras tomaban bisfosfonatos. El 82% dijo que no se les había informado sobre los posibles efectos secundarios de tomar bisfosfonatos. Los participantes declararon no tener conocimiento de la OMRJ y señalaron que sus médicos no les habían dicho que debían informar a sus dentistas de que estaban recibiendo bisfosfonato.	
4	Akiko Kawakita, S.	Discontinuing oral bisphosphonate therapy during dental extractions does not prevent osteonecrosis of the jaw: A multicenter retrospective study of 341 patients with propensity score matching analysis (La interrupción del tratamiento con bisfosfonatos orales durante la extracción dental no previene la osteonecrosis de la mandíbula: Un estudio retrospectivo multicéntrico de 341 pacientes con análisis de correspondencia de puntuación de propensión)	De 241 pacientes, se sometieron a extracción 850 dientes de 203 maxilares superiores y 199 inferiores. El tratamiento con bisfosfonatos se interrumpió en 284 extracciones (grupo de interrupción) y no se interrumpió en 118 extracciones. - Algunos investigadores han señalado que el cierre por primera intención de la herida en pacientes tratados con BFs oral era poco beneficioso, pero otros estudios de MIRONJ en los casos en los que se realizó el cierre primario se realizó para minimizar la exposición ósea. - La MIRONJ puede diagnosticarse por las siguientes tres características: - Tratamiento actual o previo tratamiento con agentes		Similar a 1	
5	T. Hasegawa & A. Kawakita & N. Ueda & R. Funahara & A. Tachibana & M. Kobayashi & E. Y. Kojima & S. Sato & S.	A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy, can primary wound closure and a drug holiday really prevent MIRONJ? Un estudio retrospectivo multicéntrico sobre los factores de riesgo asociados a la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación tras la extracción de un	antes del tratamiento con bisfosfonatos - Odontólogos y cirujanos orales y maxilofaciales tienen la responsabilidad de ser conscientes de los riesgos de medicación antiresorptiva y deben estar preparados para informar, educar y tratar esto con los pacientes. - Los pacientes deben cumplir y seguir las recomendaciones e instrucciones de su dentista quirúrgico, especialmente en el mantenimiento de una buena	La cirugía dentofavolear es un factor oral predominante asociado con el desarrollo de la OMRJ. La periodontitis aparece en el 71% al 84% de los casos de OMRJ lo que sugiere que puede ser un factor de riesgo, los resultados mencionan que el papel de los microbios asociados a la periodontitis actúan como agente causal contribuyente.	Por complicaciones tan graves, aquellos que han recibido BPs intravenosos durante mucho tiempo, su efecto secundario es la osteonecrosis de la mandíbula. La incidencia de la BRONJ causada por los ABP orales es supuestamente rara	
6	Reginald H. Goodday	Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw - Estrategias preventivas para Pacientes con riesgo de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación			Similar a 1, se añade que MIRONJ es una condición dolorosa y debilitante que es difícil de tratar y aún más difícil de curar.	