

REVISTA O UNIVERSO OBSERVÁVEL

IMPLICACIONES ODONTOLÓGICAS DE LA TERAPIA CON BISFOSFONATOS: UNA REVISIÓN SOBRE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

DENTAL IMPLICATIONS OF BISPHOSPHONATE THERAPY: A REVIEW ON MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

Castañeda Perero Leslye Arianna¹
Murillo Almache Angela Mercedes²
Vera Solorzano Francisco Xavier³

Revista O Universo Observável

DOI: 10.69720/29660599.2025.00095

[ISSN: 2966-0599](#)

¹Odontóloga

E-mail: e.opalvarez@sangregorio.edu.ec

ORCID: <http://0009-0007-9129-7151>

²Odontólogo, Especialista en Ortodoncia, Docente de la Universidad San Gregorio de Portoviejo

E-mail: ceveliz@sangregorio.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5190-055X>

³PhD en ciencias biomedicas, Docente de la Universidad San Gregorio de Portoviejo

E-mail: tb@sangregorio.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5190-055X>



IMPLICACIONES ODONTOLÓGICAS DE LA TERAPIA CON BISFOSFONATOS: UNA REVISIÓN SOBRE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

Castañeda Perero Leslye Arianna, Murillo Almache Angela Mercedes e
Vera Solorzano Francisco Xavier



Fonte: [HTTPS://IMAGES.APP.GOO.GL/KC8JTKQATPMF5WPH9](https://images.app.goo.gl/KC8JTKQATPMF5WPH9)

PERIÓDICO CIENTÍFICO INDEXADO INTERNACIONALMENTE

ISSN
International Standard Serial Number
2966-0599

www.ouniversoobservavel.com.br

Editora e Revista
O Universo Observável
CNPJ: 57.199.688/0001-06
Naviraí – Mato Grosso do Sul
Rua: Botocudos, 365 – Centro
CEP: 79950-000

ABSTRACT

Introduction: Bisphosphonates are essential antiresorptive drugs used in the treatment of bone diseases such as osteoporosis and cancer with bone metastases. Despite their benefits, they have been associated with significant adverse effects, such as medication-related osteonecrosis of the jaw, a serious complication that impacts both oral and systemic health.

Objective: To synthesize scientific evidence on the effects of bisphosphonates in the oral cavity, with an emphasis on medication-related osteonecrosis of the jaw, including its risk factors, clinical manifestations, and management strategies.

Methodology: A narrative review of national and international scientific literature focusing on recent studies about the effects of bisphosphonates and clinical-dental approaches to MRONJ. The review integrates data on pharmacology, risk factors, clinical presentations, and both preventive and therapeutic strategies.

Results: Medication-related osteonecrosis of the jaw most commonly affects oncology patients treated with intravenous bisphosphonates. Risk is increased by factors such as route of administration, treatment duration, systemic diseases, and invasive dental procedures. Clinical manifestations include persistent bone exposure, pain, and recurrent infections. In dentistry, risks have been identified in surgical procedures, orthodontics, periodontics, endodontics, and implantology. Prevention, early diagnosis, and coordinated medical-dental care are essential.

Conclusions: Medication-related osteonecrosis of the jaw represents a clinical challenge that demands updated knowledge and preventive strategies based on dental evaluation prior to initiating treatment. Multidisciplinary management, patient education, and close monitoring are essential to minimize risks and preserve both oral and systemic health in patients undergoing bisphosphonate therapy.

Keywords: Bisphosphonates, Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw, Guided Tissue Regeneration, Oral Health, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

RESUMEN

Introducción: Los bisfosfonatos son fármacos antirresortivos esenciales en el tratamiento de enfermedades óseas como la osteoporosis y el cáncer con metástasis ósea. A pesar de sus beneficios, se han asociado con efectos adversos significativos como la osteonecrosis de los maxilares, una complicación grave que impacta la salud oral y sistémica.

Objetivo: Sintetizar la evidencia científica sobre los efectos de los bisfosfonatos en la cavidad oral, con énfasis en la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos, sus factores de riesgo, manifestaciones y estrategias de manejo clínico.

Metodología: Revisión narrativa de literatura científica centrada en estudios recientes sobre los efectos de los bisfosfonatos y el abordaje clínico-odontológico ante la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos. Se integran datos sobre farmacología, factores de riesgo, manifestaciones clínicas y estrategias preventivas y terapéuticas.

Resultados: La osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos afecta más comúnmente a pacientes oncológicos tratados con bisfosfonatos. Factores como la vía de administración, duración del tratamiento, enfermedades sistémicas y procedimientos dentales invasivos aumentan el riesgo. Las manifestaciones clínicas incluyen exposición ósea persistente, dolor e infecciones recurrentes. En odontología, se han identificado riesgos en procedimientos quirúrgicos, ortodoncia, periodoncia, endodoncia e implantología. La prevención, diagnóstico precoz y coordinación médica-odontológica son claves.

Conclusiones: La osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos representa un reto clínico que requiere conocimiento actualizado y estrategias preventivas basadas en la evaluación dental previa al inicio del tratamiento. El manejo multidisciplinario, la educación del paciente y la vigilancia estrecha con fundamentales para minimizar riesgos y preservar la salud oral y sistémica en pacientes tratados con bisfosfonatos.

Palabras clave: Bisfosfonatos, Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Bisfosfonatos, Regeneración Tisular Dirigida, Salud Bucal, Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos.

INTRODUCCIÓN

Los bisfosfonatos son un grupo de medicamentos con alta funcionalidad para el manejo de enfermedades óseas, particularmente afecciones benignas o malignas donde se produzca un incremento inusual de la actividad osteoclástica (Arnauld et al., 2021). Estos compuestos actúan en la inhibición de la resorción ósea, han sido el centro de investigación principal de muchos químicos durante más de cuatro décadas, favoreciendo a numerosas personas

(Sedghizadeh et al., 2021). No obstante, por la diversidad beneficiosa que ejercen, se ha informado de manera similar sobre los efectos en la prevalencia de complicaciones mayores en la cavidad oral y sobre un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con medicamentos, incluida la osteonecrosis de los maxilares tras una intervención quirúrgica, como, por ejemplo, una extracción dental (Dioguardi et al., 2023).

En 2022, la declaración de la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial sobre la osteonecrosis relacionada con medicamentos describió

esto como un estado de exposición ósea que ha persistido por más de 8 semanas y que puede presentarse en la región intraoral o extraoral (Ruggiero et al., 2022).

Los bisfosfonatos son una clase de medicamentos de suma importancia para el tratamiento de enfermedades óseas en las que se altera el equilibrio entre la formación y la resorción ósea (Scala et al., 2022). Estas son sustancias que actúan inhibiendo la actividad osteoclástica, disminuyendo la rotación ósea y aumentando la estabilidad ósea en pacientes que padecen estas enfermedades. Desde el inicio del tratamiento tienden a incorporarse como parte del hueso, con la excepción de que permanecen allí por períodos más prolongados (Dioguardi et al., 2023). Una de las complicaciones más prevalentes y características en pacientes que reciben medicamentos antirresortivos, como los bisfosfonatos, es la osteonecrosis de los maxilares, cuya frecuencia aumenta con dosis altas en el tratamiento (Sharma et al., 2023). Este fenómeno que involucra la destrucción del tejido óseo en la región maxilofacial, da paso a una importante pérdida de calidad de vida, ya que es un proceso complejo y siempre en expansión, ha sido uno de los trabajos mayores y difíciles de encontrar un enfoque integral y multidisciplinario (Jelin-Uhlig et al., 2024).

El aumento global de la esperanza de vida ha hecho que la evaluación y manejo de enfermedades relacionadas con la salud ósea, como la osteoporosis, sean relevantes. En Ecuador, el 19% de los adultos ≥ 65 años tiene osteoporosis y se necesita un enfoque adicional para prevenir esta condición (Ríos et al., 2022). El uso de bisfosfonatos está creciendo en la práctica y la osteonecrosis inducida por bisfosfonatos puede ser una complicación rara, pero una vez ocurre, es difícil de manejar y, a veces, tiende a ser agresiva, con alta morbilidad en un paciente (Vinitzky Brenner et al., 2021). En particular, los riesgos y efectos de estos medicamentos (bisfosfonatos) merecen ser considerados cuidadosamente porque pueden afectar el estado físico y funcional del paciente.

Varios estudios muestran que la mayoría de los estudiantes y odontólogos no son conscientes de los riesgos que los medicamentos antirresortivos como los bisfosfonatos suponen para el desarrollo de osteonecrosis, razón por la cual deberíamos darle un espacio prioritario en su proceso formativo (Arnaud et al., 2021; Fernández et al., 2020; Han, 2021; Mirelli et al., 2022). Esto implica que los dentistas, que no están familiarizados con el efecto de los bisfosfonatos en la salud oral, a menudo dudan sobre las intervenciones dentales para los pacientes que usan estos medicamentos.

La osteonecrosis de los maxilares inducida por medicación es un problema raro; sin embargo, con el creciente número de personas que toma estos medicamentos, que se prevé aumentará para el año 2050, es probable que aumenten los números y las posibilidades de tener efectos secundarios a largo plazo (Bansal, 2022).

En este contexto, este estudio se vuelve pertinente para las ciencias de salud y para la sociedad al contribuir con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), en específico, el ODS-3, mismo que declara apoyar las actividades de investigación y la atención frente al reforzamiento de capacidad en materia de alerta temprana, reducción de riesgos y gestión de los riesgos para la salud nacional y mundial (Organización de las Naciones Unidas., 2023) y el ODS 10 que habla de reducir la desigualdad en el acceso a servicios de salud y en la calidad de estos servicios (Organización de las Naciones Unidas., 2023).

Este panorama plantea un cuestionamiento clave para la práctica clínica odontológica:

¿Qué evidencia existe sobre los factores de riesgo, manifestaciones y estrategias de manejo de la ONM en pacientes tratados con bisfosfonatos?

Ante esta inquietud, el presente trabajo tiene como objetivo: Sintetizar la evidencia científica sobre los efectos de los bisfosfonatos en la cavidad oral, con énfasis en la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos, sus factores de riesgo, manifestaciones y estrategias de manejo clínico.

METODOLOGIA

Esta revisión se basó en la recopilación y análisis de fuentes científicas actuales, incluyendo documentos de posición de asociaciones profesionales, artículos de revisión, estudios de caso publicados en los últimos 10 años exceptuando 2 artículos que, a pesar de su antigüedad, por su relevancia se citan. La selección de fuentes priorizó la relevancia clínica. Se organizó la información en ejes temáticos; farmacología de los bisfosfonatos, clasificación, efectos adversos, estadificación de la osteonecrosis maxilar (ONM), factores de riesgo, recomendaciones clínicas en las especialidades odontológicas y estrategias terapéuticas. No se aplicó un protocolo de búsqueda sistemática, lo que permitió una síntesis amplia y contextual.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Bisfosfonatos:

Los bisfosfonatos representan una clase de fármacos utilizados como pilar principal en el tratamiento de enfermedades relacionadas a los huesos, que tienen el rasgo particular de la resorción ósea excesiva (Arjunan et al., 2023). Estos medicamentos tienen un mecanismo de acción único, han demostrado consistentemente su eficacia en la inhibición de acción de las células osteoclásticas (Arjunan et al., 2023), previenen y contrarrestan la pérdida de densidad mineral ósea que estas patologías provocan (Ruggiero et al., 2023). Después de su administración, estas moléculas consiguen absorberse y depositarse sobre cristales de hidroxiapatita localizados en zonas de resorción de la matriz ósea. Una vez que se establecen a este nivel, interactúan con los osteoclastos, lo que reduce su proliferación, disminuye su vida media y reduce su actividad. Adicionalmente, se han señalado

particularidades anticancerígenas en estas moléculas, predominantemente relacionadas a un efecto antiangiogénico (Ruggiero et al., 2023). La vía de administración, que puede ser tanto oral como intravenosa, se selecciona conforme al bisfosfonato específico y las condiciones del paciente (Altalhi et al., 2023).

Clasificación de Bisfosfonatos

En general, según su estructura química pueden clasificarse en tres grandes grupos de generaciones con diferentes potencias antirresortivas:

Primera generación: Estos compuestos son los menos potentes de entre las demás generaciones, libres de hidrógeno, es la generación inicial de fármacos que están conformados por cadenas laterales modificadas o comprende un grupo clorofenol. Ejemplos de esta generación clínicamente aprobados son: etidronato (Didronel), clodronato (Bonefos), tiludronato (Skelid), medronato (Arjunan et al., 2023; Chang et al., 2023).

Segunda generación: A partir de esta generación, los fármacos están compuestos por un grupo nitrógeno dentro de sus cadenas laterales, además provocan la inhibición de la enzima farnesil pirofosfato (Arjunan et al., 2023). Los bisfosfonatos nitrogenados pueden bloquear la vía del mevalonato como un objetivo celular adicional, lo que explica en gran medida su acción antirresortiva mucho mayor en comparación con los no N-BP (Barbosa et al., 2021). Consiguen un efecto entre 10 y 100 veces más potente que la primera generación de bisfosfonatos. Ejemplos de esta generación incluyen: pamidronato (Aredia, Pamidria, Pamidonat, Pamifos, Pamisol), alendronato (Binosto, Fosavance, Fosamax), neridronato (Nerixia) (Arjunan et al., 2023; Chang et al., 2023).

Tercera generación: Los compuestos de fármacos dentro de este grupo presentan un átomo de nitrógeno dentro de un anillo heterocíclico, de manera que consigue un efecto 10.000 veces más potente que la primera generación. Ejemplos de bisfosfonatos de este grupo son: ibandronato (Boniva, Bondenza, Bonviva), risedronato (Actonel), zoledronato (Aclasta, Zomera, Zometa) (Arjunan et al., 2023; Chang et al., 2023).

Usos e indicaciones terapéuticas

Entre sus indicaciones terapéuticas, los bisfosfonatos se asocian al tratamiento de patologías relacionadas al metabolismo óseo alterado, ya que tienen una capacidad antirresortiva, consiguiendo interferir en el remodelamiento óseo (Barbosa et al., 2021). De esta forma, se los ha visto implementados en condiciones como osteoporosis, enfermedad de Paget, metástasis ósea, mieloma múltiple, osteogénesis imperfecta, osteoporosis postmenopáusica, hipercalcemia, condiciones oncológicas, entre demás asociadas (Brozović et al., 2022; Fiallos & Rodolfo, 2022). Adicionalmente a ello, algunos bisfosfonatos han logrado ser comercializados para su uso en gammagrafía, conociéndose también como un agente de contraste óseo.

En
este

caso, su efectividad dependerá de la especificidad y afinidad hacia el hueso (Barbosa et al., 2021).

Efectos adversos

Es importante destacar que los bisfosfonatos tienen posibles efectos secundarios que deben tenerse en cuenta. Las reacciones adversas comunes pueden incluir síntomas gastrointestinales como irritación esofágica, disfagia y dolor abdominal (Altalhi et al., 2023). Entre otros efectos adversos relacionados: Cefalea, dispepsia, diarrea, y estreñimiento, síndrome gripal, reacción aguda al medicamento, hipocalcemia asintomática, fracturas atípicas, dolor óseo, articular y muscular, trastornos inflamatorios oculares (Fiallos & Rodolfo, 2022; Villegas et al., 2023). La cantidad de dosis y su uso durante periodos largos puede incrementar el riesgo en toxicidad renal, fracturas femorales atípicas y osteonecrosis maxilar, siendo estos últimos parte de los efectos adversos graves. Por otro lado, son poco usuales las reacciones oculares inflamatorias agudas que incluyen conjuntivitis, uveítis, escleritis, epiescleritis y queratitis (Eisen et al., 2021). En investigaciones, se ha reportado la incidencia de efectos adversos donde el dolor de grado 3 y 4 constituye en mayor medida al ácido zoledrónico e ibandronato en comparación con el clodronato; otros refirieron dolor gastrointestinal con agentes orales como clodronato e ibandronato, con menor proporción con los pacientes que recibieron ácido zoledrónico. Sin embargo, la tasa de osteonecrosis maxilar alcanzó un mayor porcentaje en individuos tratados con ácido zoledrónico (1,26%) frente a otros agentes como ibandronato (0,77%) y cloronato (0,36%) (Eisen et al., 2021).

Osteonecrosis de los maxilares

En el año 2003, se informó por primera vez la asociación de osteonecrosis de los maxilares (ONM) con el tratamiento de bisfosfonatos (Marx R. E., 2003). Inicialmente, los reportes clínicos fueron en pacientes medicados con bisfosfonatos intravenosos con cáncer óseo metastásico y mieloma múltiple, abarcando posteriormente a pacientes que reciben bisfosfonatos orales, en consecuencia del tratamiento de otras condiciones óseas como la osteoporosis. Esto propició la adopción de la denominación "osteonecrosis maxilar asociada a los bisfosfonatos" (Bedogn et al., 2024). Más adelante, en el año 2014, la asociación americana de cirujanos orales y maxilofaciales en su documento de posición sobre este efecto recomendó cambiar el término a Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos, debido a que no solamente se asociaba a los bisfosfonatos, sino que también con otras terapias antirresortivas como el denosumab y antiangiogénicos (Ruggiero et al., 2014).

Expertos en el campo definen esta condición como una reacción adversa al medicamento que causa la destrucción de los maxilares. Su aparición ocurre tras de una exposición extendida por más de 8 semanas, sin

evidencia de radioterapia, que puede ser evaluada de manera intraoral o extraoralmente a través de una fístula (Bedogni et al., 2024; Ruggiero et al., 2022). Una reciente investigación llevada a cabo en Austria demostró que el efecto adverso severo y doloroso de la ONM es más común de lo que se consideraba, de acuerdo a los resultados de dicho estudio, se menciona que cerca del 9% de los pacientes con cáncer de mama metastásico desarrollaron ONM después de recibir terapias con antirresortivos (Brunner et al., 2024).

Los bisfosfonatos pueden causar efectos perjudiciales para el hueso y las células de los tejidos circundantes, incluyendo la reducción en la viabilidad y proliferación celular, disminución de la angiogénesis, descenso de la migración celular, y un aumento de la apoptosis celular. Estos cambios provocan un deterioro en la función celular, lo que en respuesta afecta la remodelación ósea, la red vascular, los procesos inmunológicos y la cicatrización de tejidos duros y

blandos, lo que puede predisponer al desarrollo de la osteonecrosis (Srivichit et al., 2022). La ONM inducida por medicamentos es multifactorial, a pesar del uso sistémico con agentes antirresortivos como los Bisfosfonatos, suele manifestarse en huesos maxilofaciales, lo que implica la necesidad de un estímulo inflamatorio para generar su aparición. La disminución de la angiogénesis puede obstaculizar la regeneración de los tejidos duros y blandos de la boca, mientras que la afectación del sistema inmunológico puede conllevar a la aparición de infecciones y modificar los procesos de curación (Marinho Maciel et al., 2024).

Estadificación de la osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos

A continuación, se detalla la estadificación de la ONM inducida por medicamentos (Ruggiero et al., 2014; Yarom et al., 2019). Ver Tabla 1.

Tabla 1. Estadificación de la Osteonecrosis de los Maxilares (ONM) inducida por medicamentos, adaptada de Yarom et al. (2019) y Ruggiero et al. (2014)

Estadificación	Detalle	Autores	Revista (DOI)
Categoría de riesgo	No se observan signos de necrosis ósea en pacientes que han sido tratados con bisfosfonatos administrados oralmente o intravenosamente.	Yarom et al. (2019), Ruggiero et al. (2014)	<i>Journal of the American Dental Association</i> (https://doi.org/10.1016/j.adaj.2013.12.018); <i>Journal of Clinical Oncology</i> (https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186)
Aumento del riesgo	No se registran pruebas clínicas de hueso necrótico, pero sí se muestran resultados clínicos, alteraciones en observaciones radiográficas y síntomas inusuales.	Yarom et al. (2019), Ruggiero et al. (2014)	<i>Journal of the American Dental Association</i> (https://doi.org/10.1016/j.adaj.2013.12.018); <i>Journal of Clinical Oncology</i> (https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186)
Estadio 1	Hueso necrótico y expuesto o fístulas que ingresan al hueso en pacientes que no muestran síntomas y no revelan señales de infección.	Yarom et al. (2019), Ruggiero et al. (2014)	<i>Journal of the American Dental Association</i> (https://doi.org/10.1016/j.adaj.2013.12.018); <i>Journal of Clinical Oncology</i> (https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186)
Estadio 2	Hueso expuesto y necrótico o fístulas que se extienden en el hueso, acompañadas de una infección, que se evidencia por dolor y enrojecimiento en la zona del hueso expuesto en presencia o ausencia de pus.	Yarom et al. (2019), Ruggiero et al. (2014)	<i>Journal of the American Dental Association</i> (https://doi.org/10.1016/j.adaj.2013.12.018); <i>Journal of Clinical Oncology</i> (https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186)
Estadio 3	Hueso expuesto y necrótico o una fístula que llega al hueso en pacientes que experimentan dolor, infección y con manifestación de fracturas patológicas, fístulas extraorales, comunicaciones orales-antrales o nasales, u osteólisis extendida.	Yarom et al. (2019), Ruggiero et al. (2014)	<i>Journal of the American Dental Association</i> (https://doi.org/10.1016/j.adaj.2013.12.018); <i>Journal of Clinical Oncology</i> (https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186)

Factores de riesgo de la ONM

Para estimar el riesgo de los medicamentos asociados con ONM, conforme a los estudios publicados, resulta claro que varios factores deben coexistir para fomentar el desarrollo de la enfermedad (De Cicco et al., 2023), se dividen en tres grupos:

Relacionados con la medicación

Existen dos grupos principales de medicamentos vinculados al desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares por medicamentos: en el primer grupo se incluyen a los bisfosfonatos y el denosumab, como parte de los agentes modificadores de hueso, los cuales actúan inhibiendo la resorción ósea y pueden afectar la capacidad de regeneración en tejidos duros; el segundo grupo los componen los agentes antiangiogénicos (Bedogni et al., 2024). Las dosis representan factores de riesgo significativos, la administración intravenosa de

bisfosfonatos causa una restricción más intensa del remodelado óseo, por lo que se vincula con un pronóstico desfavorable. Las dosis oncológicas intravenosas son las que genera mayor riesgo en comparación con las dosis bajas de bisfosfonatos orales/parenterales (Lee et al., 2021), este riesgo es considerablemente superior en pacientes con neoplasia maligna (<5%) frente a los que sufren de osteoporosis (<0,05%) (Ruggiero et al., 2022).

Los fármacos relacionados con un riesgo de complicaciones se suministran principalmente a pacientes oncológicos, que a menudo atraviesan fases avanzadas de la enfermedad y se exponen a múltiples terapias para su tratamiento (De Cicco et al., 2023). Se reportan como factores de riesgo adicionales la duración del tratamiento (Eisen et al., 2021), tratamientos médicos concomitantes, la quimioterapia, la terapia

hormonal anticancerígena y los corticosteroides en particular (Tahara Kemp et al., 2022). En una investigación, los hallazgos de la regresión logística binomial efectuada acerca de diez factores predictivos entre ellos el sexo, edad, tabaquismo, duración del tratamiento, quimioterapia, radioterapia, terapia endocrina, diabetes mellitus, obesidad e hipertensión que se lo ha vinculado a la probabilidad de que ocurra ONM por medicamentos, mostraron que únicamente cinco fueron estadísticamente relevantes, entre ellos, quimioterapia, hipertensión, duración del tratamiento, terapia endocrina y obesidad (Ciobanu et al., 2023).

Factores locales

Basado en diversas revisiones sistemáticas, las operaciones dentoalveolares son el factor predisponente más común para el desarrollo de ONM, siendo la extracción dental tradicionalmente considerada el principal factor de riesgo local de esta complicación después de procedimientos como la extracción dentaria (Dioguardi et al., 2023). Es digno de mención que dientes que pueden ser un foco de infección y los síntomas de infecciones locales que pueden ser una causa común de extracción dental, se han asociado por causar un mayor riesgo de desarrollo de ONM en pacientes tratados con bisfosfonatos (Soutome et al., 2021). Las infecciones periodontales, dentales y periapicales crónicas suelen estar relacionadas con respuestas inflamatorias que pueden modificar la cantidad y el funcionamiento de los osteoclastos mediante diversas rutas, como la estimulación directa de la resorción ósea y la emisión de mediadores inflamatorios (Nitzsche et al., 2024).

De forma comparable, se ha señalado que la infección circundante cercana a los implantes dentales podría representar un considerable factor de riesgo local para el desarrollo de ONM (Feng et al., 2021). Con respecto a los riesgos anatómicos, de acuerdo con la literatura, el riesgo de presentar osteonecrosis ha tenido mayor mención en la mandíbula que en el maxilar, pero puede aparecer en ambos, así, en un estudio publicado en el año 2023, el 64,4% de los pacientes experimentaron ONM en la mandíbula, en comparación con el 31,1% en el maxilar, siendo los pacientes con osteonecrosis en ambos maxilares el grupo con menor porcentaje (4,4%) (Ciobanu et al., 2023).

Factores demográficos y sistémicos

La edad y el género también se han constituido como factores de riesgo, sobre todo se ha reflejado la prevalencia en la población femenina, en particular, esto puede ser direccionado por la enfermedad subyacente por la que se les prescribe estos tratamientos, tal como ocurre con las mujeres posmenopáusicas en el manejo de la osteoporosis (AlRowis et al., 2022; Dioguardi et al., 2023). Existe, además, una fuerte conexión con respecto a enfermedades malignas y sistémicas, comorbilidades habitualmente vinculadas como diabetes mellitus e hipertensión que están asociadas comúnmente con la

edad
de

los pacientes, podrían predisponer el desarrollo de la ONM (Hristamyan et al., 2021). La sociedad Italiana de cirugía maxilofacial sugiere la responsabilidad de registrar de manera exhaustiva los factores de riesgo sistémicos y relacionados con la medicación en pacientes con mayor predisposición de ONM por medicación desde el inicio en la consulta y posterior a ello su actualización constante durante el periodo de seguimiento (Bedogn et al., 2024).

Influencia de los Bisfosfonatos en tratamientos odontológicos

La terapia con bisfosfonatos parece tener una influencia prioritaria en los enfoques de tratamiento de los pacientes en todas las disciplinas odontológicas. En el campo de la ortodoncia, existe una relación directa entre estos medicamentos y las células de remodelación ósea, lo que puede tener una influencia negativa en el movimiento dentario (Kim et al., 2020). Se ha demostrado en estudios que bisfosfonatos como el zoledronato, puede afectar el movimiento de los dientes durante la ortodoncia al reducir la actividad de las células que reabsorben el tejido óseo afectando indirectamente a los fibroblastos del ligamento periodontal al alterar sus características celulares y propiedades mecanobiológicas, en consecuencia, esto podría traer efectos negativos durante el tratamiento ortodóntico en pacientes tratados con bisfosfonatos (Nitzsche et al., 2024).

Se han implicado también los bisfosfonatos en el retraso de la erupción y el desarrollo dental, afectando procesos como la formación del germen dental, el esmalte y las raíces, especialmente cuando el tratamiento con estos fármacos comienza de manera precoz. Sin embargo, no se evidencian casos en los que medicamentos antirresortivos hayan sido utilizados para tratar la erupción dental en el contexto de otras enfermedades graves, como los cánceres infantiles (Arai et al., 2023). En contraste con los huesos, que sufren procesos de remodelación constantemente, los dientes experimentan cambios que son permanentes, dado que no se reestructuran una vez que se han terminado de formar (Arai et al., 2023). Es necesario realizar más investigaciones prospectivas o ensayos clínicos aleatorios para valorar los resultados en pacientes que hayan recibido tratamiento anteriormente o que actualmente se encuentren bajo tratamiento con fármacos antirresortivos (Woolley et al., 2021), así como estudios a largo plazo que analicen diversos tipos, frecuencias y dosis de bisfosfonatos, con el objetivo de esclarecer sus impactos en el movimiento ortodóntico dental (Harikrishnan y Ramasamy, 2022).

En endodoncia, se debe evitar el daño tisular por el uso de instrumentos como el clamp en el aislamiento absoluto. Se ha demostrado que la intervención endodóntica es una alternativa altamente efectiva y mínimamente invasiva en comparación con las extracciones traumáticas (Kim et al., 2020). El uso

sistémico de bisfosfonatos per se representan un riesgo elevado de desarrollar ONM, después de procedimientos como implantes o extracciones, ya que son manipulaciones óseas algo invasivas. En este escenario, la endodoncia surge como una alternativa de menor riesgo, siempre y cuando la situación del paciente lo permitan (Lee et al., 2023).

En cuanto a la periodoncia, de acuerdo con la evidencia disponible, existen estudios que han incluido los bisfosfonatos como terapia suplementaria mejorando los resultados clínicos a corto plazo en el manejo de la periodontitis (Alwithanani, 2023; Gomes Muniz et al., 2021; Kim et al., 2020). Los autores recomiendan la administración local de bisfosfonatos para potenciar los efectos antirresortivos de estos agentes junto con el raspado y alisado radicular (Alwithanani, 2023). El modo de aplicación es un tema de discusión; la terapia local parece ser más práctica porque se reduce la probabilidad de efectos secundarios. En contraste, no se esperarían efectos marcadamente beneficiosos en pacientes fumadores con periodontitis al aplicar bisfosfonatos como complemento en el tratamiento periodontal, especialmente en relación con los cambios en la reducción de la profundidad de sondaje de bolsa (PPD) y el aumento del nivel de adhesión clínica (CAL) (Gomes Muniz et al., 2021). Sin embargo, es objeto de debate el empleo de bisfosfonatos como tratamiento complementario para las enfermedades periodontales, debido al potencial riesgo de osteonecrosis mandibular y el limitado seguimiento en los estudios disponibles (Alwithanani, 2023). Es considerable mantener una correcta higiene oral ya que constituye un factor crucial en el tratamiento y prevención de patologías bucales (Kim et al., 2020).

En prostodoncia, la prioridad es la prevención de daños en la mucosa provocados por los elementos de las prótesis fijas o parciales (Kim et al., 2020). El propósito primordial será minimizar al máximo la presión llevada a cabo sobre los tejidos que sustentan la prótesis, para conseguirlo, es importante realizar chequeos constantes y revisiones cada 2 a 3 meses (Ali y Sumita, 2022). Los pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos y que son portadores de prótesis cuentan con mayor riesgo de ONM por la posible irritabilidad crónica de los tejidos en la cavidad oral, es por ello que se recomienda el mantenimiento para evitar daños (Calik et al., 2024).

Parte de los procedimientos quirúrgicos que provocan mayor daño al hueso y que están relacionadas con el surgimiento de la osteonecrosis maxilar inducida por bisfosfonatos son las extracciones dentarias. Además, la presencia de torus parece experimentar traumas con mayor facilidad y es necesario tener precaución para prevenir el deterioro de la superficie epitelial (Kim et al., 2020). Los implantes parecen tener una estrecha relación, puesto que el procedimiento conlleva una invasión ósea mediante la perforación, causando a su vez una entrada para los microorganismos que habitan en la cavidad bucal; en relación a ello, la periimplantitis ha sido

identificada como uno de los factores más primordiales para la aparición de la ONM y causas en el fallo de los implantes (Kim et al., 2020), (Wing Li y Leung, 2024). Particularmente durante los primeros tres años de tratamiento con medicamentos antirresortivos, será fundamental el seguimiento continuo de la salud periodontal para asegurar el éxito de los implantes dentales (Wing Li y Leung, 2024). Queda claro que la rehabilitación oral implantosoportada se ha extendido ampliamente, incluso dentro de la población de edad avanzada ya que proporciona beneficios tanto estéticos como funcionales que las contraponen con las prótesis removibles convencionales. Por esta razón, entender los impactos de los compuestos antirresortivos con los bisfosfonatos en el éxito de los tratamientos dentales como los implantes, se vuelve cada vez más indispensable (Jung et al., 2024).

Manejo odontológico de pacientes tratados con Bisfosfonatos

Considerando el mecanismo de acción y la extensa vida media de los bisfosfonatos, la interrupción del tratamiento podría no eliminar totalmente el peligro de desarrollar osteonecrosis mandibular y podría causar consecuencias desfavorables en los resultados terapéuticos asociados a la disminución de la densidad ósea (Aminoshariae et al., 2022). Dado esto, lo más conveniente es adoptar un enfoque preventivo completo, que inicie con un entendimiento claro de que los pacientes que se someten a terapias antirresortivas, incluyendo la terapia bajo los bisfosfonatos, pueden sufrir un deterioro en su capacidad para sanar lesiones óseas, lo que subraya la importancia de una evaluación meticulosa desde el comienzo del tratamiento con el objetivo de reducir los riesgos y mejorar los resultados terapéuticos (Aminoshariae et al., 2022; Ruggiero et al., 2022). En este sentido, es fundamental que los pacientes sean derivados a una evaluación dental y periodontal antes de iniciar el tratamiento (Gómez et al., 2024; Landi et al., 2023). La Sociedad Italiana de Cirugía Maxilofacial sugiere un análisis detallado para cada caso, ya que es crucial informar a los pacientes que están programados para recibir o que ya están recibiendo tratamiento acerca de los posibles riesgos que conllevan y presentar un panorama de las alternativas terapéuticas para la recuperación de las funciones bucales (Bedogni et al., 2024). Sin embargo, el reto clínico reside en el manejo de pacientes que ya estén tratados con estos agentes y requieran procedimientos quirúrgicos dentales invasivos (Aminoshariae et al., 2022).

En pacientes que reciben tratamiento con bisfosfonatos y necesiten procedimientos odontológicos, estos podrán llevarse a cabo siempre que el trauma sea el más reducido posible (Oliveira Mendes et al., 2023). En el 2009, la Asociación Americana de cirujanos orales y maxilofaciales sugirió que en estos casos la interrupción del fármaco sea de 3 meses antes de la cirugía y no reiniciar el tratamiento hasta que cicatrice la herida, tomando en cuenta que la decisión de suspender

el medicamento debe ir acompañada del equipo médico del paciente, evaluando los riesgos e implicaciones para la salud ósea (Ruggiero et al., 2009). Esta práctica ha sido reconocida y sugerida por diversos expertos internacionales, no obstante, la evidencia para respaldar o desmentir dichas posturas aún no es definitiva (Ruggiero et al., 2022). Aunque en la mayoría de las terapias con bisfosfonatos, particularmente en oncología, el medicamento es vital para la supervivencia del paciente, y su interrupción no garantiza un avance, ya que estos pueden mantenerse en los tejidos hasta 12 años debido a su efecto acumulativo (Oliveira Mendes et al., 2023). En cualquier caso, la interrupción debe ser autorizada por el médico que prescribe el bisfosfonato, que a su vez debe compensar los riesgos asociados con la interrupción del tratamiento.

En el marco de intervenciones quirúrgicas orales, los pacientes con afecciones periodontales que presentan comorbilidades, tales como diabetes, enfermedades cardiovasculares, tratamiento con esteroides, artritis reumatoide, obesidad, entre otros, junto con aquellos con historial de quimioterapia o que fuman de manera activa, deben ser vistos como grupos de alto riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Observando la circunstancia, se aconseja realizar la terapia periodontal antes de comenzar cualquier tipo de tratamiento (Landi et al., 2023). En el manejo de niños, es esencial realizar medidas preventivas, junto con un control estricto del biofilm para preservar la higiene oral. Respecto a la prevención de infecciones, podría ser imprescindible establecer un tratamiento temprano para prevenir la inflamación que afecte la mandíbula. Cuando se necesiten intervenciones quirúrgicas, resulta necesario elegir estrategias mínimamente invasivas (Mitsuhata y Kozai, 2022).

El seguimiento de los marcadores de recambio óseo podría tener un rol significativo en la identificación precoz de la osteonecrosis de los maxilares asociada a los bisfosfonatos, facilitando de esta manera una intervención adecuada. Sin embargo, la efectividad clínica de estos marcadores para anticipar con exactitud del riesgo aún es incierta y necesita más estudios (Altalhi et al., 2023). La prueba CTX es uno de los pocos indicadores que aún se toma en cuenta en la valoración del riesgo de osteonecrosis vinculada a los bisfosfonatos. Durante las investigaciones, se han incluido varios marcadores óseos, aunque numerosos de estos han sido descartados con el paso del tiempo debido a su escasa utilidad o confiabilidad (Milani et al., 2021). El CTX no es un indicador predictivo, sin embargo, puede contribuir a categorizar a los pacientes en una categoría de "seguridad", con un límite sugerido superior a 200 pg/ml, por lo que niveles bajos podrían indicar la necesidad de aplazar procedimientos quirúrgicos no apremiantes. En su análisis, se considera a pacientes de alto riesgo con niveles bajos a 100 pg/ml, entre 100 y 150 pg/ml como de moderado riesgo, y más altos que 150 pg/ml como de bajo riesgo, esto ofrece datos

valiosos para orientar las decisiones de tratamiento (Marx et al., 2007).

Para un control periódico y para preservar la salud oral y periodontal es necesario motivar a los pacientes a que acudan regularmente al odontólogo (Landi et al., 2023). Para los pacientes que han recibido tratamiento por menos de 3 años, es sugerible la profilaxis antibiótica conforme a un contexto clínico particular. Si existen comorbilidades, la profilaxis antibiótica es necesaria sin importar la duración del tratamiento. A pesar de la poca evidencia clara, se podría proponer el mismo método para aquellos pacientes que han mantenido terapia antirresortiva con bisfosfonatos por más de 3 años y han interrumpido el tratamiento. Si se recomienda la profilaxis antibiótica, usualmente se ha optado por el uso de amoxicilina 1 g tres veces al día o combinada con ácido clavulánico, también amoxicilina 1 g tres veces al día junto con metronidazol 500 mg t/d (Landi et al., 2023).

Comparativamente, los pacientes en tratamiento de más de 3 años parecen tener un mayor riesgo de desarrollar ONM (Osteonecrosis de la mandíbula) en comparación con un grupo de pacientes que han estado bajo tratamiento por 3 años o menos. Por lo tanto, en vista de la ausencia de evidencia contundente, es apropiado recomendar profilaxis antibiótica al planificar procedimientos quirúrgicos dentoalveolares en esta población (Landi et al., 2023). Para los pacientes que reciben bisfosfonatos orales durante más de 2 a 3 años o poseen historial de terapia con esteroides u otros factores de riesgo, se aconseja un examen periodontal completo, consulta médica y tratamiento no quirúrgico, seguido de una revisión a las 6-8 semanas siguientes.

Cuando esté indicada, la cirugía periodontal regenerativa se debería elegir una manipulación ósea conservadora y manejo de complicaciones, junto con antibióticos concomitantes y mantenimiento periodontal regular. Lo mismo para pacientes tratados con bisfosfonatos intravenosos; sin embargo, se recomienda cuidado periodontal no quirúrgico, irrigaciones antimicrobianas y antibióticos según sea necesario; también recomiendan evitar extracciones (Aminoshariae et al.).

Los especialistas están de acuerdo en que la estrategia más efectiva para prevenir los riesgos asociados al uso de los bisfosfonatos consiste en mantener una buena salud oral, lo que implica cepillarse los dientes de manera regular, abstenerse del consumo de tabaco y acudir a las visitas regulares al odontólogo, mientras se están administrando los medicamentos pertinentes (Jaber, 2024). Para pacientes con alto riesgo de ONM que requieren procedimientos quirúrgicos orales, las técnicas operativas para prevenir ONM deben ser tomadas en consideración. Por lo tanto, es necesario conocer todos los factores de riesgo asociados a estos pacientes para evitar cualquier complicación y proporcionar alternativas terapéuticas adecuadas.

En este contexto, la técnica de Choukroun con A-PRF (Autologous Platelet Rich Fibrin) emerge como una opción eficaz, simple, estandarizada y asequible para el tratamiento de pacientes con alto riesgo, demostrando su eficacia en la prevención y terapia de esta complicación. El A-PRF es un tratamiento adicional que agiliza la recuperación de los huesos y tejidos

blandos después de intervenciones quirúrgicas (Gahona et al., 2024).

Estrategias terapéuticas de la osteonecrosis inducida por medicamentos

A continuación, se detalla las estrategias terapéuticas de la ONM inducida por medicamentos (Ruggiero et al., 2014; Yarom et al., 2019). Ver Tabla 2.

Tabla 2. Estrategias terapéuticas de la osteonecrosis de los maxilares, adaptada de Yarom et al. (2019) y Ruggiero et al. (2014)

Estadificación	Detalle	Autores	Revista (DOI)
Categoría de riesgo	No hay un tratamiento particular sugerido; sin embargo, la formación del paciente y la disminución de los factores de riesgo que se puedan modificar deben ser tomadas en cuenta para disminuir el riesgo	Yarom et al. (2019), Ruggiero et al. (2014)	<i>Journal of the American Dental Association</i> (https://doi.org/10.1016/j.adaj.2013.12.018); <i>Journal of Clinical Oncology</i> (https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186)
Aumento del riesgo	El tratamiento es sintomático, con la administración de analgésicos, así como una supervisión continua. Es importante que el odontólogo realice revisiones cada 8 semanas, garantizando una comunicación regular sobre la condición de la lesión con el médico prescriptor. Además, es crucial educar al paciente y tratar la disminución de los factores de riesgo que se puedan modificar.	Yarom et al. (2019), Ruggiero et al. (2014)	<i>Journal of the American Dental Association</i> (https://doi.org/10.1016/j.adaj.2013.12.018); <i>Journal of Clinical Oncology</i> (https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186)
Estadio 1	Enjuague bucal antibacteriano, seguimiento clínico cada 8 semanas, comunicando también la condición de la lesión al médico prescriptor, así como educación al paciente y disminución de factores de riesgo que sean modificables.	Yarom et al. (2019), Ruggiero et al. (2014)	<i>Journal of the American Dental Association</i> (https://doi.org/10.1016/j.adaj.2013.12.018); <i>Journal of Clinical Oncology</i> (https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186)
Estadio 2	Se enfoca en el empleo de antibióticos orales y enjuagues tópicos antibacterianos. Además, es crucial la disminución del dolor y la desbridación de los tejidos para disminuir la irritación y controlar la infección. Se aconseja que el especialista dental realice un seguimiento clínico cada 8 semanas, proporcionando una actualización constante del estado de la lesión al médico prescriptor. Se aconseja la educación al paciente y disminución de los factores de riesgo que puedan ser modificados.	Yarom et al. (2019), Ruggiero et al. (2014)	<i>Journal of the American Dental Association</i> (https://doi.org/10.1016/j.adaj.2013.12.018); <i>Journal of Clinical Oncology</i> (https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186)
Estadio 3	El tratamiento se centra en mitigar los síntomas, se utilizan antibióticos orales y enjuagues tópicos antibacterianos. Manejo para el control efectivo del dolor, en combinación con el desbridamiento o la resección quirúrgica, para conseguir un alivio duradero de la infección y el dolor. Es necesario que el odontólogo lleve a cabo controles cada 8 semanas, además de la comunicación continua con el médico prescriptor del medicamento acerca de la evolución de la lesión. Se aconseja la educación al paciente y la disminución de factores de riesgo que puedan ser modificados.	Yarom et al. (2019), Ruggiero et al. (2014)	<i>Journal of the American Dental Association</i> (https://doi.org/10.1016/j.adaj.2013.12.018); <i>Journal of Clinical Oncology</i> (https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186)

Considerando que la fisiopatología de la osteonecrosis inducida por bisfosfonatos todavía no está totalmente entendida y hay una diversidad de factores de riesgo implicados, el tratamiento depende en gran medida de la eliminación del hueso necrótico, no obstante, se sugiere optar por tratamientos menos invasivos y de soporte para los estadios avanzados. Se conocen más tácticas terapéuticas que han demostrado efectividad en la gestión quirúrgica de la enfermedad, ayudando positivamente en la curación total de la mucosa en pacientes de alto riesgo. En conjunto, existen procedimientos que se basan en la realización de cirugía ósea piezoeléctrica con ultrasonidos para la extracción del hueso necrótico, la aplicación de concentrado de fibrina rica en leucocitos y plaquetas (A-PRF) extraída de la sangre periférica del paciente, y la utilización de láser Nd:YAG para la bioestimulación (Sahin et al., 2022). Es así que la prevención debe enfocarse en un análisis detallado de la cavidad oral antes de iniciar con el tratamiento por el cual fueron prescritos, teniendo en cuenta lo fundamental que es señalar la importancia a las dosis y métodos de administración de estos medicamentos, además de erradicar cualquier posible foco de infección que pudiera favorecer el surgimiento de la enfermedad (Marinho Maciel et al., 2024).

CONCLUSIONES

El tratamiento prolongado con bisfosfonatos puede provocar efectos adversos considerables en la cavidad bucal, de éstos la osteonecrosis de los maxilares

es la complicación mas grave. La combinación de múltiples factores de riesgo y la falta de experiencia clínica en muchos profesionales aumenta la vulnerabilidad de los pacientes. Por lo que resulta fundamental implementar estrategias de prevención, diagnósticos tempranos y enfoques terapéuticos interdisciplinarios. En este sentido el papel del odontólogo es clave tanto en la prevención como en el tratamiento conservador, priorizando procedimientos mínimamente invasivos y la educación del paciente. El uso de técnicas regenerativas como la aplicación de fibrina rica en leucocitos y plaquetas (A-PRF), abre nuevas posibilidades para la recuperación posquirúrgica.

En resumen, es esencial que los profesionales odontólogos reciban formación continua para manejar adecuadamente a los pacientes que siguen terapias antirresortivas.

REFERENCIAS

- Ali, I., & Sumita, Y. (2022). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prosthodontic considerations. *Japanese Dental Science Review*, 58, 24–30. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8693001/pdf/main.pdf>
- AlRowis, R., Aldawood, A., AlOtaibi, M., Alnasser, E., AlSaif, I., Aljaber, A., & Natto, Z. (2022). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A review of pathophysiology, risk factors, preventive measures and treatment strategies. *Saudi Dental Journal*, 34(3),

118–125.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9346931/pdf/main.pdf>

Altalhi, A., Alsubaihi, A., Aldosary, M., Alotaibi, L., Aldosariy, N., Alwegaisi, A., ... Aljowayed, A. (2023). Enhancing the oral rehabilitation and quality of life of bisphosphonate-treated patients: The role of dental implants. *Cureus*, 15(10), e46654.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10627790/pdf/cureus-0015-00000046654.pdf>

Alwithanani, N. (2023). Role of bisphosphonates in periodontal diseases: Systematic review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 15(Supplement 1), S53–S58.

https://journals.lww.com/jpbs/fulltext/2023/15001/role_of_bisphosphonates_in_periodontal_diseases_9.aspx

Aminoshariae, A., Donaldson, M., Horan, M., Mackey, S., Kulild, J., & Baur, D. (2022). Emerging antiresorptive medications and their potential implications for dental surgeries. *The Journal of the American Dental Association*, 153(9), 820–826.

<https://www.researchgate.net/publication/359101674>

Arai, Y., English, J., Ono, N., & Ono, W. (2023). Effects of antiresorptive medications on tooth root formation and tooth eruption in paediatric patients. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 26(1), 70–81.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10864015/pdf/nihms-1960817.pdf>

Arjunan, D., Bhadada, T., Mohankumar, S., & Bhadada, S. (2023, December 8). Non-biological antiresorptive: Bisphosphonates. *Indian Journal of Orthopaedics*, 57(Suppl 1), 154–160.

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10721586/pdf/43465_2023_Article_1054.pdf

Arnaud, M. P., Talibi, S., & Cairon, S. L. (2021). Knowledge and attitudes of French dentists on bone resorption inhibitors (bisphosphonates and denosumab): A cross-sectional study. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 123(2), 163–170.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468785521000860?via%3Dihub>

Bansal, H. (2022, marzo). Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 13(1), 5–10.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9326203/pdf/NJMS-13-5.pdf>

Barbosa, J. S., Almeida Paz, F. A., & Santos Braga, S. (2021, febrero). Bisphosphonates, old friends of bones and new trends in clinics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(3).

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.0c01292>

Bedogni, A., Maucer, R., Fusco, V., Bertoldo, F., Bettini, G., Di Fede, O., ... Campisi, G. (2024). Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Diseases*, 30.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/odi.14887>

Brozović, G., Lesar, N., Janev, D., Bošnjak, T., & Muhaxhiri, B. (2022). Cancer pain and therapy. *Acta Clinica Croatica*, 61(Suppl 2), 103–110. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9942478/pdf/acc-61_suppl2-103.pdf

Brunner, C., Arvandi, M., Marth, C., Egle, D., Baumgart, F., Emmelheinz, M., ... Laimer, J. (2024). Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer during a 20-year follow-up: A population-based multicenter retrospective study. *Journal of Clinical Oncology*, 43(2). <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11708989/pdf/jco-43-180.pdf>

Calik, J., Calik, K., Sauer, N., Zdzisław, B., Giedziun, P., Mackiewicz, J., ... Dziegiel, P. (2024). Impact of bisphosphonate therapy on oral health in patients with breast and prostate cancer and bone metastases: A comprehensive study. *Cancers*, 16(6). <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/6/1124>

Chang, L., Yu-Tao, X., Tao, Z., Wei, L., Wei, T., & Wei, Z. (2023). Management of tooth extraction in patients taking antiresorptive drugs: An evidence mapping review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 12.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9821631/pdf/jcm-12-00239.pdf>

Ciobanu, G., Camen, A., Ionescu, M., Vlad, D., Munteanu, C., Gheorghita, M., ... Popescu, S. (2023). Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw—A binomial analysis of data of cancer patients from Craiova and Constanta treated with zoledronic acid. *Journal of Clinical Medicine*, 12(11). <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/11/3747>

De Cicco, D., Boschetti, C. E., Santagata, M., Colella, G., Staglianò, S., Gaggl, A., ... D'Amato, S. (2023). Medication-related osteonecrosis of the jaws: A comparison of SICMF–SIPMO and AAOMS guidelines. *Diagnostics*, 13(13). <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/13/2137>

Dioguardi, M., Cosola, M., Copelli, C., Cantore, S., Quarta, C., Nitsch, G., ... Mastrangelo, F. (2023, julio). Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis complications in patients undergoing tooth extraction: A systematic review and literature updates. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(13), 6359–6373.

<https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/6359-6373.pdf>

Eisen, A., Somerfield, M., Accordin, M., Blanchette, P., Clemons, M., Dhesy-Thind, S., ... Van Poznak, C. (2021). Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: ASCO-OH (CCO) guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 40(7). <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/jco.21.02647>

Feng, Z., An, J., & Zhang, Y. (2021). Factors influencing severity of medication-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 79(8).

<https://ss.bjmu.edu.cn/Sites/Uploaded/File/2022/02/186378078610092470941462034.pdf>

Fernández, R., Joya, E., Valencia, C., Muñoz, S., & Manrique, R. (2020). Knowledge, attitudes, and practices of dentists in Colombia regarding bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *CES Odontología*, 33(1).

<https://revistas.ces.edu.co/index.php/odontologia/article/view/5560>

Fiallos, S., & Rodolfo, C. (2022). Conocimientos y manejo clínico de pacientes tratados con bisfosfonatos. *Revista Científica Guatemalteca de Odontología*, 1(1). <https://odontologiagt.org/index.php/revista/article/view/7/21>

Gahona, O., Argandoña, J., & Moncada, S. (2024). Uso de fibrina rica en plaquetas (A-PRF) en paciente con alto riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos. Revisión de la literatura a propósito de un caso. *J. Health Med. Sci*, 10(1). <https://revistas.uta.cl/pdf/3106/5-gahona%20%20rev.10.1.pdf>

Gomes Muniz, F., Silva, B., Goulart, C., Silveira, T., & Martins, T. (2021). Effect of adjuvant bisphosphonates on treatment of periodontitis: Systematic review with meta-analyses. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 11, 15–22. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7841362/pdf/main.pdf>

Gómez, I., Rizo Méndez, V., & Rodríguez Chávez, I. (2024). Manejo odontológico de pacientes tratados con bifosfonatos: Una revisión sistemática. *Revista Latinoamericana de Difusión Científica*, 6(10). <https://difusioncientifica.info/index.php/difusioncientifica/article/view/132/216>

Han, L. (2021). The awareness and practice of dentists regarding medication-related osteonecrosis of the jaw and its prevention: A cross-sectional survey. *BMC Oral Health*, 21, Article 475. <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-021-01475-6>

Harikrishnan, S., & Ramasamy, N. (2022). Effect of local administration of bisphosphonate on orthodontic anchorage – A systematic review of animal studies. *Journal of Orthodontic Science*, 11(31). [PDF local, no disponible en línea públicamente]

Hristamyan, M., Raycheva, R., Pechalova, P., Hristamyan, V., & Stoilova, Y. (2021). Risk factors in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Journal of IMAB*, 27(1), 3543–3548. <https://www.journal-imab-bg.org/issues-2021/issue1/2021vol27-issue1-3543-3548.pdf>

Jaber, N. (2024). Los problemas de mandíbula relacionados con los medicamentos para tratar enfermedades de los huesos son más comunes de lo que se pensaba. *Instituto Nacional del Cáncer*. <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2024/osteonecrosis-mandibula-antitumorales-cancer-mama>

Uhlig, S., Weigel, M., Ott, B., Imirzalioglu, C., Howaldt, H. P., Böttger, S., & Hain, T. (2024, julio). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and oral microbiome: Clinical risk factors, pathophysiology and treatment options. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15). <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/15/8053>

Jung, J., Shim, G.-J., Park, J. S., Kwon, Y.-D., & Ryu, J.-I. (2024). Effect of anti-resorptive therapy on implant failure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 54(4), 240–250. <https://www.jpis.org/pdf/10.5051/jpis.2304040202>

Kim, J., Lee, D. H., Dziak, R., & Ciancio, S. (2020). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Current clinical significance and treatment strategy review. *American Journal of Dentistry*, 33(3), 123–128. <https://www.amjdent.com/Archive/ReviewArticles/2020/AJD%20JUNE%202020%20Kim.pdf>

Landi, L., Tranquilli Leali, P., Barbatto, L., Carrassi, A., Discepoli, N., Muti, P., ... Brandi, M. (2023). Anti-resorptive therapy in the osteometabolic patient affected by periodontitis: A joint position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT) and the Italian Society of Periodontology and Implantology (SIdP). *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 24(36).

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10349795/pdf/10195_2023_Article_713.pdf

Lee, E., Tsai, M., Lee, J., Wong, C., Cheng, Y., Liu, A., ... Lee, I.-T. (2023). Bisphosphonates and their connection to dental procedures: Exploring bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Cancers*, 15(22), Article 5366. <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/22/5366>

Lee, S., Choi, S., Bae, M., & Kwon, T. (2021). Characteristics of patients with osteonecrosis of the jaw with oral versus intravenous bisphosphonate treatment. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 43, Article 24. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s40902-021-00310-w.pdf>

Marinho Maciel, G., Marinho Maciel, R., Linhares Ferrazzo, K., & Cademartori Danesi, C. (2024). Etiopathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaws: A review. *Journal of Molecular Medicine*, 102. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-024-02425-9>

Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(9), 1115–1117. <https://www.joms.org/action/showPdf?pii=S0278-2391%2803%2900720-1>

Marx, R. E., Cillo, J. E., & Ulloa, J. J. (2007). Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2397–2410. <https://www.researchgate.net/profile/Joseph->

[Cillo/publication/5825589_Oral_Bisphosphonate-Induced_Osteonecrosis_Risk_Factors_Prediction_of_Risk_Using_Serum_CTX_Testing_Prevention_and_Treatment/links/601ebaf645851589398915b5/Oral-Bisphosphonate-Induced-Oste](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.15.441111v1.full.pdf)

Milani, M., Manenti, R., Marcattili, D., Marino, R., & Lomurno, A. (2021). Qualitative and quantitative analysis of the CTX in relation to the period of intake of bisphosphonates: A systematic review. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 35(3), 97–106. <https://www.biolifesas.org/EN/PDF/10.23812/21-3SUPP1-25>

Mirelli, C., Marino, S., Bovio, A., Pederelli, S., Dall'Agnola, C., Gianni, A., & Biagi, R. (2022). Medication-related osteonecrosis of the jaw in dental practice: A retrospective analysis of data from the Milan cohort. *Dentistry Journal*, 10(5), 89. <https://www.mdpi.com/2304-6767/10/5/89>

Mitsuhata, C., & Kozai, K. (2022). Management of bisphosphonate preparation-treated children in the field of pediatric dentistry. *Japanese Dental Science Review*, 58, 147–153. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1882761622000060?ref=pdf_download&fr=RR-7&rr=904affa00c60749c

Nitzsche, A., Hennig, C., Von Brandenstein, K., Döding, A., Schulze Späte, U., Symmank, J., & Jacobs, C. (2024). GDF15 modulates the zoledronic-acid-induced hyperinflammatory mechanoresponse of periodontal ligament fibroblasts. *Cells*, 13(2), 147. <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/2/147>

Oliveira Mendes, V., Soares Targino, F., Macedo, I., & Gonçalves dos Santos, V. (2023). Osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos – revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(5). <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63585/45719>

Organización de las Naciones Unidas. (2023). *Objetivos de desarrollo sostenible. Objetivo 10: Reducir la desigualdad en y entre los países*. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/inequality/>

Organización de las Naciones Unidas. (2023). *Objetivos de desarrollo sostenible. Objetivo 3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades*. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>

Ríos, C., Vargas, S., González, J., Vera, C., Zúñiga, A., Martínez, J., ... Moreno, M. (2022). *Primer Consenso Ecuatoriano para el Manejo y Prevención de Osteoporosis*. Sociedad Ecuatoriana de Reumatología. <https://www.serecuador.com.ec/wp-content/uploads/2022/12/Consenso-Ecuatoriano-Osteoporosis-2022-digital.pdf>

Ruggiero, A., Triarico, S., Romano, A., Maurizi, P., Attina, G., & Mastrangelo, S. (2023, marzo). Bisphosphonates: From pharmacology to treatment. *Biomedical & Pharmacology Journal*, 16(1).

<https://biomedpharmajournal.org/vol16no1/bisphosphonates-from-pharmacology-to-treatment/>

Ruggiero, S., Dodson, T., Aghaloo, T., Carlson, E., Ward, B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(5), 920–943. <https://www.joms.org/action/showPdf?pii=S0278-2391%2822%2900148-3>

Ruggiero, S., Dodson, T., Assael, L., Landesberg, R., Marx, R., & Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), 2–12. https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/44565536/American_Association_of_Oral_and_Maxillo20160409-15014-22dt2r.pdf

Ruggiero, S., Dodson, T., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O'Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938–1956. <https://www.joms.org/action/showPdf?pii=S0278-2391%2814%2900463-7>

Sahin, O., Akan, E., Tatar, B., Ekmekcioglu, C., Ünal, N., & Odabas, O. (2022). Combined approach to treatment of advanced stages of medication-related osteonecrosis of the jaw patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88(4), 475–481. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9422660/pdf/main.pdf>

Scala, R., Maqoud, F., Antonacci, M., Dibenedetto, J. R., Perrone, M. G., Scilimati, A., & Tricarico, D. (2022, marzo 15). Bisphosphonates targeting ion channels and musculoskeletal effects. *Frontiers in Pharmacology*, 13, Article 837534. <https://www.readcube.com/articles/10.3389/fphar.2022.837534>

Sedghizadeh, P., Sun, S., Jones, A., Sodagar, E., Cherian, P., Chen, C., & Ebetino, F. (2021, junio). Bisphosphonates in dentistry: Historical perspectives, adverse effects, and novel applications. *Bone*, 147, 115872. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8076070/pdf/nihms-1685591.pdf>

Sharma, S., Shankar, R., Ravi, B. S., Breh, R., Sarangi, S., & Upadhyay, A. K. (2023, diciembre 27). A narrative review of osteonecrosis of the jaw: What a clinician should know. *Cureus*, 15(12), e51183. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10817767/pdf/cureus-0015-00000051183.pdf>

Soutome, S., Otsuru, M., Hayashida, S., Murata, M., Yanamoto, S., Sawada, S., & Saito, T. (2021). Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer

patients. *Scientific Reports*, 11, Article 14023.
<https://www.nature.com/articles/s41598-021-96480-8>

Srivichit, B., Thonusin, C., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. (2022). Impacts of bisphosphonates on the bone and its surrounding tissues: Mechanistic insights into medication-related osteonecrosis of the jaw. *Archives of Toxicology*, 96, 1025–1044.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-021-03220-y>

Tahara Kemp, A., Candido Ferreira, V., Zancan Mobile, R., Brandão, T., Moacir Sassi, L., Zarpellon, A., & Lucena Schussel, J. (2022). Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw and salivary IL-6 in cancer patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88(5), 699–705.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869420301762?via%3Dihub>

Villegas, R., Melo-Durán, S., Cevallos, A., & Barros-Prieto, E. A. (2023). Fracturas femorales atípicas por el uso de bifosfonatos: Experiencia de dos instituciones. *Acta Ortopédica Mexicana*, 37(5), 270–275.
<https://www.scielo.org.mx/pdf/aom/v37n5/2306-4102-aom-37-05-270.pdf>

Vinitzky Brener, I., Ibáñez, N. G., Álvarez Jardón, A. P., Serra Rico, L. J., Carrasco Rueda, C. A., Fernández Plata, R., & Martínez Briseño, D. (2021). Conocimiento y conciencia de los médicos sobre la osteonecrosis relacionada con bifosfonatos. *Revista ADM*, 78(1), 20–28.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2021/od211e.pdf>

Wing Li, J., & Leung, Y. (2024). Effect of antiresorptive drugs on osseointegrated dental implants: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(7), 2091.
<https://www.mdpi.com/2077-0383/13/7/2091>

Woolley, J., Akintola, O., Yates, J., Calasans-Maia, M., Calasans-Maia, J., Kocherhina, I., & Sacco, R. (2021). The risk of osteonecrosis of the jaw and adverse outcomes in patients using antiresorptive drugs undergoing orthodontic treatment: A systematic review. *Heliyon*, 7(3), e06625.
<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2405-8440%2821%2900019-0>

Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L., ... & Elad, S. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 37(25), 2270–2290.
<https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186>