

# Fisiopatología de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos y sus respectivos tratamientos de acuerdo a sus estadios

## Pathophysiology of osteonecrosis of the maxillaries by biphosphonates and its respective treatments according to their stages

Uchuary Belén <sup>1</sup>, Lozano Ruth <sup>2</sup>, Merino Cisne <sup>3</sup>, Picoíta Liliana <sup>4</sup>

- <sup>1</sup> Estudiante de la carrera de odontología de la Universidad Nacional de Loja.
- <sup>2</sup> Estudiante de la carrera de odontología de la Universidad Nacional de Loja.
- <sup>3</sup> Estudiante de la carrera de odontología de la Universidad Nacional de Loja.
- <sup>4</sup> Docente de la carrera de odontología de la Universidad Nacional de Loja.

### Resumen

La osteonecrosis es una complicación bucal rara ya que se asocia a procedimientos dentales invasivos en pacientes que están en un tratamiento prolongado de bifosfonatos debido a que presentan trastornos óseos benignos y neoplasias malignas que le permiten controlar la actividad ósea. **Objetivo:** Describir la fisiopatología de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos y sus respectivos tratamientos de acuerdo a sus estadios. **Métodos:** Se realizó la revisión de la literatura basado en las bases de datos de PubMed, Google Scholar, Scielo, ELSEVIER y LILACS, en donde se seleccionaron artículos, en los cuales se tomó en cuenta los títulos y resúmenes que estaban relacionados con los criterios de inclusión. **Resultados:** la osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos es poco frecuente pero cuando progresa suele ser muy invasiva. **Conclusión:** Los bifosfonatos son medicamentos que han sido utilizados exitosamente dentro del área de reumatología, sin embargo, una de las complicaciones dentro de la salud bucal ha sido la osteonecrosis de los maxilares por tanto es un reto tanto para el odontólogo como para el médico.

**Palabras Clave:** Antirresortivos, Fisiopatología y osteonecrosis mandibular, MRONJ and Pathophysiology, Tratamiento de la osteonecrosis.

## Abstract

Osteonecrosis is a rare oral complication since it is associated with invasive dental procedures in patients undergoing prolonged bisphosphonate treatment due to benign bone disorders and malignant neoplasms that allow them to control bone activity. **Objective:** To describe the physiopathology of osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonates and their respective treatments according to their stages. **Methods:** A review of the literature was carried out based on PubMed, Google Scholar, Scielo, ELSEVIER and LILACS databases, where articles were selected, in which the titles and abstracts that were related to the inclusion criteria were taken into account. **Results:** bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws is rare but when it progresses it is usually very invasive. **Conclusion:** Bisphosphonates are drugs that have been used successfully in the area of rheumatology; however, one of the complications in oral health has been osteonecrosis of the jaws, therefore it is a challenge for both the dentist and the physician.

**Key words:** Antiresorptives, Physiopathology and osteonecrosis of the jaw, MRONJ and Pathophysiology, Treatment of osteonecrosis.

## Introducción

La finalidad de este artículo es informar a los estudiantes y profesionales del área de odontología acerca del uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedades osteolíticas, metástasis óseas, mieloma múltiple, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget y osteoporosis (1) ya que debido a su administración prolongada asociada a un procedimiento dental invasivo puede desencadenar la osteonecrosis de los maxilares, por tanto es importante ampliar los conocimientos sobre su etiología, factores de riesgo, estadios y tratamiento para así reducir la incidencia y sintomatología.

Los inicios de esta patología se observaron en el año 2003, según Reid en 2009 manifiesta que es un problema raro que puede ocurrir aproximadamente en un 5% de los pacientes, siendo más común en aquellos que reciben bisfosfonatos intravenosos y menos frecuente en pacientes que reciben bisfosfonatos orales (1).

Debido a que es una enfermedad que tiene una etiología multifactorial se han planteado varias hipótesis que ayudan a entender su origen, entre las cuales tenemos: inhibición de la remodelación, inflamación e infección, inhibición de la angiogénesis, toxicidad de tejidos blandos, disfunción inmunitaria innata o adquirida (2).

Las características clínicas de la osteonecrosis de los maxilares varían de acuerdo al estadio o etapa en la que se encuentre, sin embargo, las más comunes son: la exposición crónica, hueso necrótico, la inflamación, la hinchazón, el dolor y los cambios radiográficos; los estadios en los que se presenta son, estadio 0, estadio 1, estadio 2 y estadio 3, de acuerdo a estas etapas dependerá su tratamiento (2).

### 1. HISTORIA Y DEFINICIÓN

Aragon en 2009 menciona que la osteonecrosis se observó por primera vez en obreros pertenecientes a la industria de fósforos, dándose a finales del siglo XIX y a inicios del XX, esta patología se originó debido a la exposición permanente al fósforo y se la llamó fosfonecrosis; esto fue comunicado en 1845 por Lorinser. En 1944, Kennon y Hallem informan la afectación de los maxilares, especialmente en la mandíbula por contacto con fósforo, y se caracteriza por necrosis extensa y supuración. En el año 2003 Marx reporta 36 casos de osteonecrosis de los maxilares debido a la ingesta por bifosfonatos, poco después Ruggiero y cols., en 2004 reportaron 63 casos todos estos se asociaban al uso de bisfosfonatos intravenosos; dado que a partir de este tiempo el número de casos aumentó los profesionales la denominaron "Osteonecrosis de la mandíbula asociada con bifosfonatos o relacionada con bisfosfonatos." (BRONJ) (1).

Actualmente la Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) sugiere que el término "BRONJ" sea reemplazado por el término "Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos" (MRONJ), debido a la identificación de otros agentes antirresortivos y antiangiogénicos, como responsables del aumento del riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula, (MRONJ), también la AAOMS la describe a la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos, como una área de exposición ósea en la región maxilofacial por más de 8 semanas y se presenta en paciente que está o ha estado en un tratamiento con bifosfonatos por

un largo periodo y sin historia de radioterapia o enfermedad metastásica. Esta lesión puede estar o no acompañada de sintomatología (3).

Se han notificado al menos 865 casos de osteonecrosis atribuidos a estos agentes a partir del año 2003, el 96% de estas publicaciones se relaciona con la aplicación intravenosa, y el 3% se asocia con los bisfosfonatos orales. Fresh en 1996 los define a los BF como análogos sintéticos, resistentes a enzimas de pirofosfato, que inhiben la mineralización ósea (1); estos se enlazan a los cristales de hidroxapatita y son degradados por las fosfatasa alcalinas, se los utiliza para graduar la remodelación ósea en trastornos óseos benignos como la osteoporosis, la osteogénesis imperfecta y la enfermedad de Paget, también se utilizan para prevenir y controlar la actividad ósea de ciertas neoplasias malignas, como el mieloma múltiple y las metástasis óseas del cáncer de próstata, el cáncer de mama, entre otros (4). Según su mecanismo de acción, se dividen en dos grandes grupos: los de primera generación (sin nitrógeno): etidronato, clodronato y tiludronato; y los de segunda y tercera generación (con nitrógeno): alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato y ácido zoledrónico, la vía de administración es por vía oral y parenteral (5) (Ver tabla 1).

Tabla 1 (6)

| Clase de fármaco       | Vía de administración | Indicaciones  |
|------------------------|-----------------------|---|
| <b>No nitrogenados</b> |                       |   |
| Etidronato             | Oral                  | -Osteoporosis<br>-Enfermedad de Paget   |
| Clodronato             | Intravenoso           | -Hipercalcemia maligna<br>-Mieloma múltiple   |
| Tiludronato            | Oral                  | -Enfermedad de Paget  |
| <b>Nitrogenados</b>    |                       |   |
| Pamidronato            | Intravenoso           | -Hipercalcemia maligna<br>-Prevención de<br>-Metástasis óseas de cáncer de mama, próstata y pulmón<br>-Control del mieloma múltiple<br>-Enfermedad de Paget |
| Alendronato            | Oral                  | -Osteoporosis<br>-Enfermedad de Paget<br>-Osteogénesis imperfecta de la niñez   |
| Ibandronato            | Oral                  | -Osteoporosis   |
| Risedronato            | Oral                  | -Osteoporosis<br>-Enfermedad de Paget   |
| Ácido zoledrónico      | Intravenoso           | -Hipercalcemia maligna<br>-Prevención de<br>-Metástasis óseas de cáncer de mama, próstata y pulmón<br>-Control del mieloma múltiple<br>-Enfermedad de Paget |

## 2. FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce el mecanismo exacto que lleva a la aparición de la MRONJ, sin embargo, se han propuesto varias hipótesis debido a que una sola no se lograría entender el posible origen de esta patología y de esta manera realizar un diagnóstico y finalmente un tratamiento con mayor éxito. A continuación se muestran las hipótesis (2):

### *HIPÓTESIS 1: INHIBICIÓN DE LA REMODELACIÓN ÓSEA*

La remodelación ósea se inicia mediante la resorción ósea mediada por osteoclastos, en la que el hueso absorbido se reemplaza por nuevo tejido óseo el cual es producido por los osteoblastos, mientras que la función de los bifosfonatos será incrementar la apoptosis de los osteoclastos sobre las estructura óseas (7), además, al existir una acumulación tóxica de los BF se verá afectada la supervivencia de los osteoblastos y sus células progenitoras esto provocará la inhibición de la remodelación ósea, reduciendo la resorción y recambio óseo, dando lugar a la acumulación de hueso no renovado e hipermineralizado, produciendo una nutrición mandibular deficiente llegando a provocar osteonecrosis (8).

### *HIPÓTESIS 2: INFLAMACIÓN E INFECCIÓN*

Hansen en 2006 declara que la infección o inflamación se considera como un factor crítico en la patogenia de la osteonecrosis, ya que se han encontrado bacterias en muestras biopsiadas de hueso necrótico extraídas de pacientes con osteonecrosis (8). Por lo que la infección dental o periodontal preexistente en pacientes tratados con medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos aumenta el riesgo de MRONJ (9), asimismo, la extracción de dientes con infecciones periodontales o periapicales graves provocan su desarrollo(10). Otro estudio encontró que las infecciones periapicales y periodontales con y sin extracción de dientes pueden aumentar el riesgo porque la infección es responsable de modificar el número y la función de los osteoclastos (11), además, los cambios locales en el pH provocados por la infección dentoalveolar o la cirugía son los principales responsables de su avance (12).

### *HIPÓTESIS 3: INHIBICIÓN DE LA ANGIOGÉNESIS*

La angiogénesis implica la formación de nuevos vasos sanguíneos, se cree que los medicamentos tienen la capacidad de inhibición de la angiogénesis, al interferir con la función de las células endoteliales vasculares mediante una reducción de la proliferación, aumentando la apoptosis y disminución de la formación de túbulos de tipo capilar (13).

El zoledronato tiene efectos inhibidores directos sobre la angiogénesis y el daño vascular, ya que contribuye en el desarrollo de la enfermedad, debido a que existe reducción de la angiogénesis lo que dificulta la cicatrización después de la intervención (14). El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) tiene un papel esencial en la angiogénesis. Las propiedades antiangiogénicas de los BF están directamente relacionadas con la patogénesis de la MRONJ, y los niveles séricos de VEGF podrían representar un marcador predictivo temprano eficaz (15).

Según Bayne en 2015 enuncia que los BF tienen estabilidad y alta afinidad por el tejido óseo al

darse la acumulación provocará isquemia y daño celular, en especial sobre osteoclastos y células endoteliales (CE) (responsable de la angiogénesis) (16).

#### *HIPÓTESIS 4: TOXICIDAD DE TEJIDOS BLANDOS*

La toxicidad directa de los BF en los tejidos blandos fue una de las primeras hipótesis de la fisiopatología y está estrechamente relacionada con la MRONJ REID. Las ulceraciones de las mucosas es uno de los síntomas patológicos iniciales que se produce (17), los BF aumentan la apoptosis y disminuyen la proliferación en varios tipos de células in vitro (18) (19). Además, con la administración de ácido zoledrónico a la encía oral se ha descubierto que los fibroblastos in vitro reducen la expresión de proteínas de la matriz extracelular (MEC), que incluyen colágenos I, II y III (20).

Estudios in vitro demostraron que los BF que contienen nitrógeno se localizan en el tejido epitelial, así como en el hueso (21), resultando tóxicos para el tejido óseo de la región maxilofacial, para los epitelios adyacentes y periostio, afectando el proceso de cicatrización (22).

#### *HIPÓTESIS 5: - DISFUNCIÓN INMUNITARIA INNATA O ADQUIRIDA*

Existe una discusión continua sobre el efecto de la inmunidad alterada en el desarrollo de la MRONJ, la patogenia del tumor se asocia a menudo con una función inmunitaria deteriorada, presentándose con mayor prevalencia en pacientes con mieloma múltiple, que reciben esteroides y antiangiogénicos como parte de su régimen de quimioterapia, lo cual apunta aún más a un papel de la disfunción inmunológica en la patogénesis de la MRONJ. Además, en muchos modelos animales, la incidencia y la gravedad de la enfermedad aumentan con la presencia de quimioterapia o esteroides (2).

### **3. FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo de la osteonecrosis mandibular para los pacientes que consumen bisfosfonatos orales por más de tres años o intravenosos por tiempo inferior a 1 año son los siguientes:

- Pacientes con tratamiento de corticosteroides.
- Pacientes que han tenido cirugías como exodoncias, implantes, cirugía periapical y periodontal.
- Infecciones locales como periodontitis, caries dental, absceso dental, tratamiento endodóntico defectuoso.
- Pacientes inmunodeprimidos.
- Otros factores; mala higiene oral, consumo de tabaco y alcohol.

Es importante mencionar que aquellos pacientes que consumen bifosfonatos orales tienen el riesgo de padecer osteonecrosis mandibular del 1% y los que utilizan bifosfonatos intravenosos el riesgo es mayor del 95% (23).

#### 4. CLASIFICACIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES SUGERIDO POR LA AAOMS (3)

- **Estadio 0.-** Paciente en riesgo
  - El paciente no presenta evidencia clínica de hueso necrótico, ni evidencia radiográfica que confirme el diagnóstico, sin embargo ya existe riesgo de padecer osteonecrosis por el consumo prolongado de bifosfonatos orales o intravenosos, además de otros factores bucales como bolsa periodontal profunda, higiene oral inadecuada.
- **Estadio 1.-** existe exposición ósea necrótica asintomática sin signos de infección o fístula en el hueso.
- **Estadio 2.-** existe exposición ósea necrótica con sintomatología, presencia clínica de infección y eritema en la región del hueso expuesto que puede tener o no drenaje purulento.
- **Estadio 3.-** exposición ósea necrótica con dolor y con evidencia clínica de infección o al menos uno de los siguientes síntomas: fractura patológica porque el hueso necrótico expuesto va más allá de la región de la región alveolar, fístula extraoral (comunicación oro-antral u oro-nasal) y/o osteolisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o incluso hasta el suelo del seno maxilar.

#### 5. TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento en pacientes con MRONJ son eliminar el dolor, controlar la infección y minimizar la progresión de la necrosis ósea, a través de procedimientos conservadores e invasivos, el cual dependerá del estadio o etapa en la que se encuentre (6) (Ver tabla 2)

- **Estadio 0**
  - En esta etapa es importante educar e instruir en higiene oral, se debe eliminar cualquier causa de inflamación dental y no se requiere de ningún tratamiento adicional (24).
- **Estadio 1**
  - Educar e instruir en higiene oral, utilizar enjuagues con solución de clorhexidina al 0,12% 3 veces al día, realizar seguimientos clínicos frecuentes (24).
- **Estadio 2**
  - Requiere de un tratamiento con antibióticos como: Amoxicilina/A.clavulánico 875/125 mg cada 8 horas, por un período de 15 días. En casos de alergia a la amoxicilina se trata con clindamicina 300 mg cada 6 horas, levofloxacin 500 mg cada 24 horas, metronidazol 500 mg cada 8 horas, doxiciclina 100 mg cada 24 horas ó azitromicina 500 mg cada 24 horas, Utilizar enjuagues bucales antibacterianos como clorhexidina al 0,12% 3 veces al día, en caso de presentarse una micosis, se utilizara nistatina, miconazol o fluconazol y como terapia quirúrgica se realiza un desbridamiento superficial (24).

- **Estadio 3**

- Se recomienda llevar un tratamiento con antibióticos por vía IV, y se realizarán tratamientos quirúrgicos en caso de ser necesario, estos serán conservadores, evitando desbridamiento agresivos utilizando técnicas basadas en el legrado y/o extirpación de fragmentos móviles, aunque existen técnicas más agresivas como secuestrectomías y extirpaciones marginales o segmentarias. Si el hueso expuesto exhibe movilidad o evidencia radiográfica de secuestro, entonces debe ser eliminado.
- Este procedimiento en el estadio 3 es más invasivo y complejo, por tanto se debe referir a un especialista (24).

Tabla 2

| Estadios  | Signos clínicos  | Tratamiento  |
|-----------|--|--|
| Estadio 0 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin presencia de hueso necrótico,</li> <li>- Riesgo de padecer osteonecrosis por el consumo prolongado de bifosfonatos.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Educar e instruir en higiene oral</li> <li>- Eliminar causas de inflamación dental.</li> </ul>  |
| Estadio 1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposición ósea necrótica asintomática sin signos de infección o fístula en el hueso.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Educar e instruir en higiene oral</li> <li>- Uso de enjuagues bucales (clorhexidina al 0,12% 3 veces al día)</li> <li>- Seguimientos clínicos frecuentes.</li> </ul>  |
| Estadio 2 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposición ósea necrótica con sintomatología</li> <li>- Infección y eritema en la región del hueso expuesto con o sin drenaje purulento.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento con Antibióticos.</li> <li>- Uso de enjuagues bucales antibacterianos (clorhexidina al 0,12% 3 veces al día)</li> <li>- Uso de antimicóticos en caso de micosis</li> <li>- Terapia quirúrgica de desbridamiento superficial.</li> </ul> |
| Estadio 3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposición ósea necrótica con dolor y con evidencia clínica de infección o alguno de los siguientes síntomas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fractura patológica</li> <li>- Fístula extraoral</li> <li>- Osteolisis.</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibióticos IV.</li> <li>- Tratamientos quirúrgicos (legrado, extirpación de fragmentos móviles, secuestrectomías y extirpaciones marginales o segmentarias)</li> </ul>  |

## Materiales y Métodos

Se realizó la revisión de la literatura basado en las bases de datos de PubMed, Google Scholar, Scielo, ELSEVIER y LILACS, iniciando la búsqueda el 01 de Junio del 2021 hasta el 02 de agosto del 2021, comprendiendo publicaciones de los últimos 10 años en los idiomas de inglés, español y portugués, considerando reportes de casos clínicos de más de un paciente, estudios retrospectivos, prospectivos y cohorte, revisiones sistemáticas, estos estudios ayudarán a cumplir con los objetivos propuestos.

La estrategia de búsqueda fue con palabras Mesh “Fisiopatología y osteonecrosis mandibular, MRONJ and Pathophysiology, tratamiento de la osteonecrosis, antirresortivos”; se colocó palabras claves amplias para obtener mayor información de datos relevantes.

**Universo:**

Para realizar la búsqueda de información, tres revisores seleccionaron de forma independiente artículos relacionados en los que se tomó en cuenta los títulos y resúmenes con el tema de investigación, los cuales cumplen con los criterios de inclusión. El universo obtenido fue un total de 120 artículos, de los cuales se tomará de referencia 45 artículos indexados en las bases de datos.

**Muestra:****Criterios de Inclusión:**

Se incluyeron aquellos estudios:

- Que especificaron claramente sus preguntas y métodos del estudio
- Cuyas conclusiones se basaban en los datos citados
- Estudios publicados en los últimos 10 años.
- Artículos que estén en el idioma inglés, español y portugués.
- Estudios de fisiopatología inducidos por bifosfonatos.
- Estudios relacionados al tratamiento y estadíos por MRONJ

**Criterios de exclusión:**

- Se excluirán aquellos estudios que no cumplan con los criterios de inclusión.

## Discusión y conclusiones

A partir de la primera publicación realizada por Marx en el año 2003 acerca de la osteonecrosis relacionada con bifosfonatos, hasta la fecha se han reportado diversas publicaciones las cuales contienen diversas teorías de la fisiopatología, los estadíos y tratamientos conservadores o también quirúrgicos.

La osteonecrosis se da con mayor prevalencia en la mandíbula con un porcentaje del 60%, en el maxilar superior es del 30% y en ambos maxilares es el 10% (25), asimismo, autores como Yamazaki y col, observaron que esta patología se presenta mayormente en mujeres con el 81,79%, en cambio en hombres con el 18,39%, esto es debido a que las mujeres son más propensas a padecer osteoporosis o cáncer de mama (26,27).

Debido a que la fisiopatología de esta enfermedad es multifactorial varios autores han propuesto sus teorías o hipótesis en cuanto a su origen, según Gómez y cols., en su primera teoría manifiestan que debido a que estos fármacos, inhiben la remodelación ósea, impiden la reparación de

pequeñas fracturas de los maxilares que se dan debido a las fuerzas de masticación; la segunda teoría se fundamenta en que los bifosfonatos intravenosos, son inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular; la tercera teoría plantea que los bifosfonatos afectan el proceso de cicatrización ya que se acumulan en los maxilares son sustancias tóxicas para los epitelios adyacentes y periostio (22). En cambio Aghaloo y cols. (2), propone cinco hipótesis, 1. Inhibición por remodelación ósea, debido a la acumulación tóxica de los BF la supervivencia de los osteoblastos y sus células progenitoras se verá afectada lo que impedirá la remodelación ósea (8); 2. Inflamación e infección, la infección dental o periodontal preexistente en pacientes tratados con medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos aumenta el riesgo de MRONJ (9); 3. Inhibición de la angiogénesis, la estabilidad y alta afinidad de estos fármacos por el tejido óseo ocasionan su acumulación la cual induce isquemia y daño celular, en especial sobre osteoclastos y células endoteliales (16); 4. Toxicidad en tejidos blandos, las ulceraciones de las mucosas es uno de los síntomas patológicos iniciales que se produce, los BF aumentan la apoptosis y disminuyen la proliferación en varios tipos de células (18) (19); 5. Disfunción de la inmunidad innata o adquirida, la patogenia del tumor se asocia a menudo con una función inmunitaria deteriorada, presentándose con mayor prevalencia en pacientes con mieloma múltiple, que reciben esteroides y antiangiogénicos como parte de su régimen de quimioterapia, lo cual apunta aún más a un papel de la disfunción inmunológica (2).

Con respecto a la clasificación de la osteonecrosis varios autores concuerdan en clasificarla en tres estadios los cuales son: estadio 0 sutil, que comúnmente se pasa por alto; estadio 1, como hueso expuesto sin dolor ni signos de infección; estadio 2, como hueso expuesto con infección, dolor o hinchazón asociados; estadio 3, como una enfermedad extensa que se forma en grandes segmentos del maxilar o la mandíbula con fístulas extraorales, compromiso de estructuras vitales o fractura patológica (2).

Dado que se debe aliviar el dolor, controlar la infección en los tejidos duros y blandos y disminuir el progreso o la aparición de osteonecrosis, la AAOMS establece como tratamiento en el estadio 1 medidas higiénicas (clorhexidina tópica); en el estadio 2, terapia antimicrobiana y, si es necesario, desbridamiento del hueso necrótico; en el grado 3, la resección del hueso necrótico es más amplia, sin embargo otros autores como AIDhalaan et al., 2020 sugiere que se podría implementar un tratamiento conservador en pacientes que no pueden someterse a un tratamiento quirúrgico, pero aunque este enfoque solo puede proporcionar una curación clínica temporal de MRONJ en el 70% de los casos, el objetivo de este protocolo es el control de la infección para disminuir el progreso, la necrosis ósea y el dolor (28).

Debido a los diversos efectos y complicaciones que presenta la osteonecrosis por el uso de bifosfonatos, es importante difundir la información del presente artículo ya que siguiendo los objetivos propuestos y realizando la revisión de la literatura propuesta por varios autores se encontró que se describen diversas hipótesis que explican la fisiopatología de esta enfermedad tales como: inhibición de la remodelación ósea, inflamación e infección, inhibición de la angiogénesis, toxicidad de tejidos blandos y disfunción inmunitaria innata o adquirida, asimismo, para clasificar a la osteonecrosis mandibular la AAOMS ha descrito 4 estadios en base a sus diferentes manifestaciones clínicas observadas, en cuanto a su tratamiento, este depende de cada caso individual y su estadio, las terapéuticas pueden comprender tratamientos no quirúrgicos con colutorios, antibióticos,

y tratamientos quirúrgicos como un desbridamiento superficial, utilizando técnicas de legrado y/o extirpación de fragmentos móviles o técnicas más agresivas como secuestrectomías y extirpaciones marginales o segmentarias.

## Referencias bibliográficas

1. Reyna JH, Pérez JRA. Papel de los bisfosfonatos en la osteonecrosis mandibular. *Perinatol y Reprod Humana* [Internet]. 2015;29(1):26–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rprh.2014.12.002>
2. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2015;27(4):489–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.001>
3. 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* [Internet]. 2014;72(10):1938–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
4. de-Freitas NR, Lima LB, de-Moura MB, Veloso-Guedes C do CF, Simamoto-Júnior PC, de-Magalhães D. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(5):e644–51.
5. Silva LF, Curra C, Munerato MS, Deantoni CC, Matsumoto MA, Cardoso CL, et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral Maxillofac Surg*. 2016;20(1):9–17.
6. Vilela-Carvalho LN, Tuany-Duarte N, ... Osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamiento y prevención. *Ces ...* [Internet]. 2018; Available from: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/odontologia/article/view/4552>
7. De Souza Faloni AP, Schoenmaker T, Azari A, Katchburian E, Cerri PS, De Vries TJ, et al. Jaw and long bone marrows have a different osteoclastogenic potential. *Calcif Tissue Int*. 2011;88(1):63–74.
8. He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):1–11.
9. 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.
10. Soundia A, Hadaya D, Esfandi N, Gkouveris I, Christensen R, Dry SM, et al. Zoledronate Impairs Socket Healing after Extraction of Teeth with Experimental Periodontitis. *J Dent Res*. 2018;97(3):312–20.
11. Li CL, Lu WW, Jayampath C, Seneviratne, Leung WK, Zwahlen RA, et al. Role of periodontal disease in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in ovariectomized rats. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(1):1–6.
12. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Is pH the Missing Part in the Pathogenesis Puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010;68(5):1158–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.07.079>
13. Foncea C, von Bischhoffshausen K, Teuber C, Ramírez H, Goñi I, Sánchez C, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo. *Rev Med Chil*. 2020;148(7):983–91.
14. Fantasia JE. The Role of Antiangiogenic Therapy in the Development of Osteonecrosis of the

- Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27(4):547–53.
15. Vincenzi B, Napolitano A, Zoccoli A, Iuliani M, Pantano F, Papapietro N, et al. Serum VEGF levels as predictive marker of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2012;5(1):1. Available from: [Journal of Hematology & Oncology](#)
  16. Rivera J. Relaciones metabólicas de la osteonecrosis de maxilares inducida por bifosfonatos: revisión. *Odontol Vital.* 2018;29(7):7–18.
  17. Ishtiaq S, Edwards S, Sankaralingam A, Evans BAJ, Elford C, Frost ML, et al. The effect of nitrogen containing bisphosphonates, zoledronate and alendronate, on the production of pro-angiogenic factors by osteoblastic cells. *Cytokine* [Internet]. 2015;71(2):154–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.025>
  18. Taniguchi N, Osaki M, Onuma K, Ishikawa M, Ryoike K, Kodani I, et al. Bisphosphonate-induced reactive oxygen species inhibit proliferation and migration of oral fibroblasts: A pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol.* 2020;91(7):947–55.
  19. Li M, Yu Y, Shi Y, Zhou Y, Zhang W, Hua H, et al. Decreased Osteogenic Ability of Periodontal Ligament Stem Cells Leading to Impaired Periodontal Tissue Repair in BRONJ Patients. *Stem Cells Dev.* 2020;29(3):156–68.
  20. Simon MJK, Niehoff P, Kimmig B, Wiltfang J, Açil Y. Expression profile and synthesis of different collagen types I, II, III, and V of human gingival fibroblasts, osteoblasts, and SaOS-2 cells after bisphosphonate treatment. *Clin Oral Investig.* 2010;14(1):51–8.
  21. Bae S, Sun S, Aghaloo T, Oh JE, McKenna CE, Kang MK, et al. Development of oral osteomucosal tissue constructs in vitro and localization of fluorescently-labeled bisphosphonates to hard and soft tissue. *Int J Mol Med.* 2014;34(2):559–63.
  22. González Magaña F, Partida Rodríguez E, Utrera López S, Díaz Aguilar M, Meddrano Meléndez K. Tratamiento de la steonecrosis de los maxilares. *Rev Mex Cirugía Bucal y Maxilfacial.* 2015;11(3):100–9.
  23. Cortés-Motta MC, Fernández-Grisales R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *CES Odontol.* 2016;65–77.
  24. 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](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392013000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=pt)
  25. Sartori P, Rajcovich G, Taborda N, Saleme Daza MC, Nally C. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. *Rev Argentina Radiol.* 2015;79(1):40–6.
  26. Atanes-Bonome P, Atanes-Bonome A, Ríos-Lage P, Atanes-Sandoval AD. Osteonecrosis de los maxilares relacionada con el tratamiento con bifosfonatos. *Semergen* [Internet]. 2014;40(3):143–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2013.05.005>
  27. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: A cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2012;41(11):1397–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.020>
  28. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus.* 2020;12(2).

**Recibido:** 16 julio 2021

**Aceptado:** 04 septiembre 2021