




Dental complications due to the use of bisphosphonates

Complicaciones odontológicas por el uso de bifosfonatos

Oswaldo Damian Miranda Rosero¹ , Maria Eugenia Paredes Herrera^{1,2} , Julio César Pujos Pérez¹ 

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Matriz Ambato, Ecuador.

²Profesional Privado, Ambato, Ecuador.

Received: 22-11-2023

Revised: 25-02-2024

Accepted: 23-05-2024

Published: 24-05-2024

How to Cite: Miranda Rosero OD, Paredes Herrera ME, Paredes Herrera ME, Pujos Pérez JC. Complicaciones odontológicas por el uso de bifosfonatos. Interamerican Journal of Health Sciences. 2024; 4:107. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2024107>

ABSTRACT

Objective: the main objective of this article is to describe dental complications due to the use of bisphosphonates through a bibliographic review. In turn, this objective had the following specific objectives: a) Identify the treatments in patients administered bisphosphonates, and b) Know the types of bisphosphonates most used associated with dental complications.

Method: this research uses a qualitative approach, which developing through documentary-type research to describe the points raised in the objectives. A systematic review carrying out applying the PRISMA methodology, where the Scopus and PubMed databases using to search for the information in documents published between January 1, 2018 and January 31, 2023 to select the appropriate ones according to inclusion and exclusion criteria.

Results: from 11897 initially identified articles, only nine articles met all the eligibility criteria for this study. The selected articles are of high impact belonging to journals within quartiles 1 and 2. Among the most outstanding findings is that the use of antiresorptive therapies with bisphosphonates cause dental complications such as osteonecrosis of the jaw and risks in cases of dental extractions. In addition, the most widely used type of bisphosphonate is zoledronate, the major cause of osteonecrosis of the jaw.

Conclusions: antiresorptive therapies with the use of bisphosphonates, especially with the administration of zoledronate, are the main causes of osteonecrosis of the jaw.

KEYWORDS

Bisphosphonates, Antiresorptive Therapy, Osteonecrosis of The Jaw, Dental Complications.

RESUMEN

Objetivo: el objetivo principal de este artículo fue describir las complicaciones odontológicas por el uso de bifosfonatos mediante una revisión bibliográfica.

Método: la presente investigación tiene un enfoque cualitativo que se desarrolla a través de una investigación de tipo documental para describir los puntos planteados en los objetivos. Se realizó una revisión sistemática aplicando la metodología PRISMA, donde se utilizaron las bases de datos: Scopus y PubMed para buscar la información en documentos publicados entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de enero de 2023 para seleccionar los adecuados según criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: a partir de un total de 11897 artículos identificados inicialmente, solo 9 artículos cumplieron con todos los criterios de elegibilidad para este estudio. Los artículos seleccionados son de alto impacto pertenecientes a revistas dentro de cuartiles 1 y 2. Entre los hallazgos más destacados se tiene que el uso de terapias antirresorptivas con bifosfonatos ocasionan complicaciones odontológicas como osteonecrosis mandibular y riesgos en casos de extracciones dentales. Además, el tipo de bifosfonato más utilizado es el zoledronato, causante mayoritario de la osteonecrosis de mandíbula.

Conclusiones: las terapias antirresorptivas con el uso de bifosfonatos, en especial con la administración de

zoledronato son causantes mayoritarias de la osteonecrosis de mandíbula.

PALABRAS CLAVE

Bifosfonatos, Terapia Antirresortiva, Osteonecrosis de Mandíbula, Complicaciones Odontológicas.

INTRODUCCIÓN

La historia de los bifosfonatos en el uso clínico es una historia de química y farmacología, en parte nacida de la investigación dental, con aplicaciones continuas a la medicina como agentes terapéuticos a partir de finales de la década de 1960. Así comenzaron décadas de descubrimiento en las que los bifosfonatos se convirtieron en agentes sistémicos y terapéuticos para el manejo de trastornos del metabolismo del calcio, para trastornos caracterizados por un aumento de la resorción ósea, especialmente la osteoporosis y las complicaciones esqueléticas de los cánceres.⁽¹⁾

En la actualidad los bisfosfonatos son un grupo de medicamentos utilizados en el tratamiento de tumores malignos metastásicos en los huesos, mieloma múltiple, hipercalcemia de tumores malignos, osteoporosis, enfermedad de Paget y osteogénesis imperfecta.⁽²⁾ Pertenecen a un grupo de derivados pirofosfatados inorgánicos, compuestos de 2 grupos fosfonato conectados por esterificación. Se pueden dividir inicialmente en 2 grupos de acuerdo a su composición química: los no nítricos y los que contienen 1 o más átomos de nitrógeno. Su acción se basa en la afinidad por las hidroxiapatitas óseas, lo que inhibe la desintegración y la calcificación óseas.⁽³⁾

De acuerdo con su efecto, los bifosfonatos se pueden clasificar en 3 grupos: primera, segunda y tercera generación; los de primera generación, que no contiene nitrógeno (clodronato, etidronato y tiludronato), inducen la apoptosis mediante la formación de un análogo tóxico del trifosfato de adenosina, mientras que la segunda y tercera generación, bifosfonatos que contienen nitrógeno (alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato), inhiben la función de los osteoclastos al dirigirse a la enzima farnesil difosfato sintasa, que es necesaria para la modificación postraduccional de pequeñas proteínas de unión al trifosfato de guanosina (GTP), en estas funciones, tanto la potencia como la fuerza de unión a la hidroxiapatita difieren mucho entre los compuestos individuales.^(4,5)

La mayoría de los efectos secundarios inducidos por los bifosfonatos son menores y transitorios, de la administración intravenosa síntomas similares a la gripe como mialgia, artralgia, fiebre baja, cefalea y dolor óseo; así como náuseas, dolor epigástrico, esofagitis y úlcera gástrica como reacción secundaria de la administración oral; sin embargo existe el riesgo de un efecto secundario grave como la osteonecrosis de mandíbula (ONM), cuya fisiopatología no se comprende bien, aunque se han identificado varios factores de riesgo.^(4,6) Estos pueden ser de naturaleza local como: cirugía periodontal, colocación de implantes, mal estado bucodental, traumatismo relacionado con prótesis mal ajustadas, exostosis y características anatómicas específicas; los de naturaleza sistémica generada por terapia con esteroides, tratamientos antiangiogénicos, quimioterapia/radioterapia, alcoholismo, consumo de tabaco, diabetes, obesidad, edad >65 años y sexo femenino. Incluso el riesgo es proporcional a la dosis acumulada de bifosfonatos sugiriendo que la administración por vía intravenosa constituye un factor de riesgo adicional.⁽⁶⁾

Hay tres etapas de la MRONJ, que se definen en función del grado de afectación ósea, la inflamación de los tejidos blandos y la presencia de hueso expuesto. Las etapas de acuerdo con Ruggiero *et al.*⁽⁷⁾ son las siguientes:

- Estadio 1: hueso expuesto que se pueden examinar a través de una fistula intraoral o extraoral, sin evidencia de infección y sin síntomas o con síntomas leves.
- Estadio 2: hueso expuesto o que se puede examinar a través de una fistula intraoral o extraoral, con evidencia de infección, inflamación y síntomas de moderados a graves.
- Estadio 3: hueso expuesto que se puede examinar a través de una fistula intraoral o extraoral, con evidencia de infección, inflamación y síntomas graves, como una fractura patológica, una fistula extraoral o una osteólisis que se extiende hasta el borde inferior.

Los bifosfonatos pueden causar lesiones óseas del maxilar y/o mandíbula asociadas con signos y síntomas locales de diversos tipos y gravedades, como ulceración de la mucosa oral que recubre el hueso, exposición del hueso en la cavidad oral, dolor en los dientes y/o en los huesos de la mandíbula/mandíbula, hinchazón o inflamación, entumecimiento o sensación de “mandíbula pesada”, aumento de la movilidad dental, pérdida de dientes, por lo que es necesario que antes de emprender cualquier terapia de implante quirúrgico, se analice la historia clínica completa del paciente y, en el caso de la presencia de terapia con bifosfonatos, se debe confirmar la duración del tratamiento, así como la vía de administración del mismo.⁽⁸⁾

La prevención de la ONM comienza con la comprensión de que los pacientes que reciben terapias antirresortivas pueden tener alterada la capacidad de cicatrización de heridas óseas, lo que también puede ser un riesgo de desarrollar MRONJ. La AAOMS (Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales) vuelve a

enfatar la importancia de un enfoque multidisciplinario para el tratamiento de pacientes que reciben terapias antirresortivas, o con otros inmunomoduladores tomadas solas o en combinación con antirresortivos. Este enfoque incluye la consulta con un profesional dental apropiado cuando se determina que un paciente se beneficiaría de estas terapias.⁽⁷⁾

A pesar de las complicaciones que se pueden presentar por el uso de bifosfonatos, este medicamento también puede proporcionar una terapia adyuvante alternativa eficaz para la periodontitis como fármaco antirresortivo, es decir, tiene un potente efecto inhibitorio sobre la resorción ósea, ya que presentan una alta afinidad con el tejido óseo y se unen fuertemente a los cristales de hidroxiapatita, especialmente en la superficie de remodelación;⁽⁹⁾ se ha considera su efecto complementario en el raspado y alisado radicular confirmando su efectividad en el tratamiento de la periodontitis. Otra aplicación que se toma en cuenta es evitar la pérdida ósea alveolar.⁽¹⁰⁾ En el campo de la endodoncia, los bifosfonatos se han estudiado y aplicado en procedimientos de limpieza del conducto radicular. La idea de combinar un quelante resistente a la oxidación directamente con una solución de desinfección de hipoclorito de sodio (NaOCl) para acelerar y simplificar la limpieza del conducto radicular durante los procedimientos endodónticos condujo a la comercialización del ácido etidróico (HEDP) como irrigante endodóntico.⁽¹⁾

En general la complicación odontológica que se asocia al uso de bifosfonatos y que se presenta con mayor frecuencia es la osteonecrosis de mandíbula, la cual tiene una prevalencia que varía entre el 0 y 28 % cuando es proveniente del uso de medicamentos que contienen nitrógeno. El 4 % de incidencia de osteonecrosis de mandíbula se asocia con los de administración oral; mientras que el 64 % se atribuyen a las extracciones dentales y los traumatismos y el 84 % a la periodontitis.⁽⁴⁾

Con los antecedentes presentados, donde se evidencia la importancia de conocer sobre las complicaciones que se pueden generar a raíz del uso de estos medicamentos el artículo se incluye dentro de la línea de investigación de estudios orientados a enfermedades sistémicas y su relación con la Odontología. El objetivo principal de este artículo es describir las complicaciones odontológicas por el uso de bifosfonatos mediante una revisión bibliográfica. A su vez, este objetivo se alcanzará de la mano con los siguientes objetivos específicos: a) Identificar los tratamientos en pacientes administrados con bifosfonatos, y b) Conocer los tipos de bifosfonatos más usados asociados a complicaciones odontológicas.

MÉTODO

La presente investigación manejó un enfoque cualitativo en el que se pretendió conocer y analizar la información que se obtuvo a través de la metodología, técnicas e instrumentos a emplear centradas en la búsqueda de datos relevantes acorde a las complicaciones odontológicas por el uso de bifosfonatos. De acuerdo con el objetivo del artículo el tipo de investigación es documental o bibliográfica. El artículo en base a su alcance es de tipo descriptivo ya que se buscó identificar los tratamientos en pacientes administrados con bifosfonatos, así como los tipos de estos fármacos usados para llegar a detallar de forma más amplia las complicaciones odontológicas por el uso de bifosfonatos.

Técnicas e Instrumentos

La técnica que se empleó en el artículo es de recolección bibliográfica-documental actual (últimos 5 años) mediante instrumentos de búsqueda que fueron bases de datos digitales que contengan artículos de alto impacto con información útil y verídica que se utilizó en el documento, estas bases de datos fueron Scopus y PubMed.

Métodos a emplear

Este artículo se basó en una revisión sistemática de tipo agregativa y narrativa por su forma de redacción donde consignó y contrastó información a manera de narración que pretendió describir los resultados que se encontraron una vez realizada la búsqueda documental sintetizando resultados a través de tablas para mejorar su comprensión. El método empleado es conocido como PRISMA, el proceso más utilizado para el desarrollo de revisiones bibliográficas o sistemáticas direccionadas al área médica, donde se utilizaron recursos digitales obtenidos a través de búsquedas avanzadas con el uso de palabras clave y términos MeSH acompañadas de términos booleanos (And, Or, Not) en las bases de datos Scopus y PubMed, como se muestran en la tabla de resumen de esta metodología (tabla 1).⁽¹²⁾ Los documentos que se encuentren a través de la búsqueda en bases de datos digitales se seleccionaron mediante criterios de inclusión y exclusión que se muestran a continuación:

Criterios de Selección

- Artículos originales, ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, estudios prospectivos y retrospectivos.
- Artículos de libre acceso
- Idioma: inglés y español

- Documentos referentes a odontología
- Estudios realizados en humanos
- Tiempo: Entre enero 2018 y enero 2023.

Tabla 1. Resumen de metodología PRISMA

| Sección | Ítem |
|----------------------------------|---|
| Criterios de elegibilidad | Criterios de inclusión y exclusión |
| Fuentes de información | Scopus, PubMed |
| Cadenas de búsqueda | (TITLE-ABS-KEY (bisphosphonate) AND TITLE-ABS-KEY (“dental diseases”) AND TITLE-ABS-KEY (osteoporosis)) ((Bisphosphonate use) AND (oral diseases)) AND (dental bones) |
| Proceso de selección | Descarte de duplicados y sin acceso libre. Lectura de resumen. Lectura completa para selección de resultados. |
| Proceso de recopilación de datos | Se utilizará Scimago para la obtención de los datos de las revistas. |
| Términos MeSH | Osteoporosis, humans, periodontal diseases, bisphosphonate, diphosphonate, bone density, oral surgical |
| Métodos de síntesis | Los resultados se muestran en tablas para mejor comprensión. |

RESULTADOS

Una vez realizada la búsqueda, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para realizar el descarte de documentos y llegar a los artículos elegidos para realizar la investigación. En la figura 1 Diagrama de selección de artículos, se detalla la selección de artículos de acuerdo con los criterios de elegibilidad.

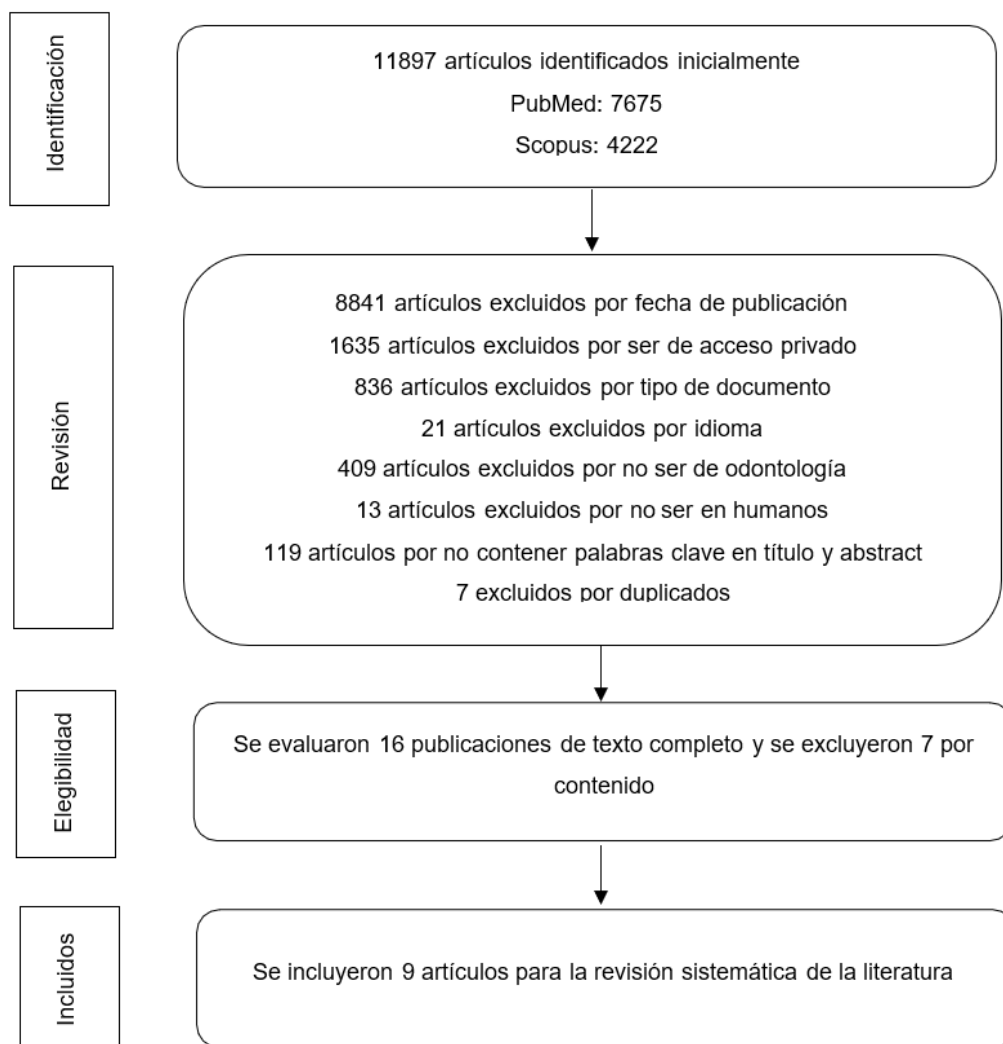

Figura 1. Diagrama de selección de artículos

Tabla 2. Tratamientos en pacientes administrados con bifosfonatos

| Autor | Patología inicial | Tratamiento enfocado en pacientes con ONM asociada al uso debifosfonatos | Desencadenante odontológico |
|---------------------------------------|--|--|--|
| Hadaya et al. ⁽¹³⁾ | Uso de bifosfonatos para neoplasias malignas óseas y osteoporosis. | Los pacientes con estadio 1 recibieron clorhexidina (0,12 %). Los pacientes con etapas 2 y 3 recibieron antibióticos (500 mg amoxicilina 3 veces/día o 100 mg doxiciclina 2 veces/día), analgésicos y clorhexidina (0,12 %). | Extracciones dentales, enfermedad periodontal y las dentaduras postizas mal ajustadas. |
| Kizub et al. ⁽¹⁴⁾ | Ácido zoledrónico 4 mg IV mensualmente durante 6 meses, luego cada 3 meses, clodronato 1600 mg por vía oral diariamente o ibandronato 50 mg por vía oral diariamente durante tres años. | - | Extracción dental, enfermedad periodontal, traumatismo dentario y cirugía dental. |
| Zhou et al. ⁽¹⁵⁾ | La administración combinada de bifosfonatos, agentes quimioterapéuticos y/o fármacos de terapia dirigida aumentan el riesgo de la ONM relacionada con la medicación en estadio 3. | - | Lesiones mandibulares, lesiones en hueso alveolar. |
| Bulsara et al. ⁽¹⁶⁾ | Tratamiento de cáncer con radioterapia en la cabeza y cuello. | Oxígeno hiperbárico y PENTOCLO (PENToxifilina + TOcoferol ± CLOdronate). | - |
| Wick et al. ⁽¹⁷⁾ | 42 pacientes (32,8 %) habían recibido tratamiento antirresortivo con bifosfonatos antes del tratamiento con osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos. | Profilaxis sólida y regular. | Inflamaciones orales, la enfermedad periodontal y la osteitis apical. |
| Ottesen et al. ⁽¹⁸⁾ | Ingesta de bifosfonatos por 17,5 meses para tratamiento de cáncer. | - | - |
| Kaneko et al. ⁽¹⁹⁾ | El ácido zoledrónico (Zol), utilizado con frecuencia para el tratamiento de la osteoporosis y la metástasis ósea, puede inducir la osteonecrosis. | Tratamiento que incluye control del dolor, antibióticos y enjuagues orales. | Extracciones dentales. |
| Hajeri & Alturkistany ⁽²⁰⁾ | Tratamiento de osteoporosis y cáncer con ácido zoledrónico, presenta una incidencia del 9,32 % de la enfermedad (ONM). | Tratamiento conservador que incluye antibióticos, enjuagues bucales antisépticos y manejo del dolor. Tratamiento quirúrgico con secuestrectomía, resección y reconstrucción con colgajo. Además, cuidados paliativos como control del dolor y la higiene bucal. | Cirugía dentoalveolar en menos de 3 semanas antes de iniciar la medicación con bifosfonatos y la cirugía después de iniciar la medicación. |
| Ristow et al. ⁽²¹⁾ | Cáncer con terapia antirresortiva mensual de dosis alta administrada por vía intravenosa [bifosfonato] o como pacientes con osteoporosis con terapia antirresortiva semanal de dosis baja administrada por vía oral [bifosfonato]. | Después de la extracción quirúrgica de dientes se encontró que el colgajo mucoperióstico (SPP) tuvo más éxito que el colgajo mucoperióstico preparado (EPP). | Las extracciones dentales son el principal desencadenante del desarrollo de la osteonecrosis de la mandíbula. |

Tabla 3. Tipos de bifosfonatos usados asociados a complicaciones odontológicas

| Título | Uso de bifosfonatos | Complicación Odontológica |
|---|--|--|
| Nonsurgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Using Local Wound Care | Alendronato y Zoledronato vía oral. | Osteonecrosis de mandíbula relacionada con medicamentos. ⁽¹³⁾ |
| Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307) | Clodronato, ibandronato y zoledronato vía oral. | Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bifosfonatos. ⁽¹⁴⁾ |
| Combined Administration of Bisphosphonates, Chemotherapeutic Agents, and/or Targeted Drugs Increases the Risk for Stage 3 Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A 4-Year Retrospective Study | Alendronato y zoledronato (No especifica tipo de administración) | Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bifosfonatos. ⁽¹⁵⁾ |
| Protocol for prospective randomised assessor-blinded pilot study comparing hyperbaric oxygen therapy with PENToxifylline + Tocopherol ± CLOdronate for the management of early osteoradionecrosis of the mandible | Clodronato vía oral. | Osteorradionecrosis (ORN) de la mandíbula. ⁽¹⁶⁾ |
| Risk factors associated with onset of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab | Ibandronato y zoledronato vía oral. | Osteonecrosis de la mandíbula asociada a bifosfonatos. ⁽¹⁷⁾ |
| Tooth extractions in patients with cancer receiving high-dose antiresorptive medication: a randomized clinical feasibility trial of drug holiday versus drug continuation | Zoledronato vía intravenosa o subcutánea | Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos. ⁽¹⁸⁾ |
| Zoledronic acid exacerbates inflammation through M1 macrophage polarization | Zoledronato (No se especifica vía de administración) | No especifica. ⁽¹⁹⁾ |
| Medication-related osteonecrosis of the jaw after dental clearance: Prevalence in an oncology center | Zoledronato vía intravenosa | Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación. ⁽²⁰⁾ |
| Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake—A randomized pilot trial | No especifica | Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación. ⁽²¹⁾ |

En la tabla 2, se muestran los tratamientos que registran los estudios seleccionados asociados al uso de bifosfonatos y el desarrollo de osteonecrosis de mandíbula como principal afección dental, así como tratamientos para la mejora de esta afección, acompañados de observaciones o puntos importantes sobre cada uno de estos tratamientos.

En la tabla 3 se registran los bifosfonatos más utilizados, por lo tanto identificamos cuales de ellos generan más complicaciones dentales como la osteonecrosis de mandíbula.

DISCUSIÓN

A través del análisis de 9 artículos científicos es posible mencionar que 8 de ellos coinciden en que la principal complicación odontológica influenciada por el uso de terapias antirresortivas con el empleo de bisfosfonatos en tratamientos externos es la osteonecrosis de mandíbula. De forma particular Kizub *et al.*⁽¹⁴⁾ y Wick *et al.*⁽¹⁷⁾, reportan que la osteonecrosis de mandíbula está asociada al uso de bifosfonatos. Kizub *et al.*⁽¹⁴⁾, realizaron un estudio donde pusieron a prueba el tipo de bifosfonato con la incidencia de este problema odontológico, el autor demostró que el zoledronato induce en un 1,26 % esta patología, mientras que con el uso de clodronato esta incidencia se reduce al 0,77 %.

Por otra parte, Wick *et al.*⁽¹⁷⁾, se enfocaron en estudiar a la terapia antirresortiva con bifosfonatos y anticuerpos monoclonales como el denosumab, con el fin de evaluar si el uso de alguno de estos dos medicamentos influye en mayor o menor medida a que se genere una osteonecrosis de mandíbula. El análisis de los autores manifestó que el uso de altas dosis de denosumab acompañados de factores de riesgo como quimioterapia adicional, terapia hormonal, terapia con corticosteroides, enfermedades dentales preexistentes y comorbilidades como diabetes incremental el riesgo de desarrollar esta patología a diferencia del uso de bifosfonatos.

El resto de autores relacionan la patología únicamente al uso de medicamentos, evitan especificar para con sus estudios detallar la causa con estadísticas. Por ejemplo, Zhou *et al.*⁽¹⁵⁾, desarrollaron un artículo donde asocian el uso de bifosfonatos en conjunto con agentes quimioterapéuticos a la presencia de la afección odontológica denominándoles incluso factores de riesgo al igual que Wick *et al.*⁽¹⁷⁾, en su estudio. En sintonía con los autores mencionados, se encuentra el trabajo de Ottesen *et al.*⁽¹⁸⁾, el cual atribuye a los medicamentos antirresortivos (bifosfonatos y denosumab) la causa de la complicación odontológica, aún más cuando esta terapia se realiza posterior a una extracción quirúrgica.

Tal como señalan Ottesen *et al.*⁽¹⁸⁾, las terapias antirresortivas posteriores a algún procedimiento quirúrgico dental se considera dentro de los factores de riesgo, Hajeri *et al.*⁽²⁰⁾, concuerda con esta premisa, ya que en su trabajo comprobó que las cirugías dentoalveolares de al menos 3 semanas previas al tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa, desencadenan con mayor frecuencia la osteonecrosis mandibular. Kaneko *et al.*⁽¹⁹⁾, realizaron un análisis en un tipo de bifosfonatos, el zoledronato usado con frecuencia en osteoporosis y metástasis ósea, es considerado uno de los medicamentos que promueven la complicación mencionada anteriormente y se comprueba en el estudio dado que este compuesto fomenta la inflamación.

El desarrollo de la osteonecrosis mandibular asociada a medicamentos es complicada de evitar, sin embargo, se la puede tratar, Hadaya *et al.*⁽¹³⁾ y Bulsara *et al.*⁽¹⁶⁾, reportan tratamientos para esta patología. Hadaya *et al.*⁽¹³⁾, reporta un tratamiento con cuidado de heridas locales donde se administra medicación de acuerdo al nivel de gravedad de la patología, los pacientes con estadio 1 y hueso expuesto, pero sin evidencia de infección recibieron clorhexidina; los pacientes con etapas 2 y 3 y hueso expuesto, infección y dolor recibieron antibióticos, analgésicos y clorhexidina.

Bulsara *et al.*⁽¹⁶⁾, por otro lado, prueba tratamientos como la oxigenación hiperbárica y el uso de PENToxifilina + TOcoferol ± CLOdronato, al ser un estudio de tipo prospectivo, los autores plantean los tratamientos esperando resultados como la cicatriz exitosa del problema, en este caso osteonecrosis de mandíbula posterior a radioterapias que le otorgan el nombre de osteorradionecrosis de mandíbula.

En 7^(13,14,15,17,18,19,20) de los 9 estudios se encontró el uso de zoledronato, lo cual sustenta el hecho de que Kaneko *et al.*⁽¹⁹⁾, consideren a este medicamento como el mayor causante de la complicación. El zoledronato es el bifosfonato más utilizado ya que es utilizado ampliamente como agente antirresortivo óseo, principalmente para el tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad ósea de Paget, el mieloma múltiple, la hipercalcemia debida a neoplasias malignas y otras enfermedades de resorción ósea. Hajeri *et al.*⁽²⁰⁾, dentro de su trabajo también evidenciaron que el uso de este fármaco incrementa la incidencia de la enfermedad a diferencia de tratamientos con otros medicamentos.

Además de zoledronato, también se registra el uso de otros tipos de bifosfonatos en menor medida, el alendronato es el medicamento que se le subsigue al zoledronato, sin embargo, este, no registra mayor impacto dentro de la osteonecrosis mandibular de acuerdo con Hadaya *et al.*⁽¹³⁾, Zhou *et al.*⁽¹⁵⁾ y Hajeri *et al.*⁽²⁰⁾ Otro de los bifosfonatos que registran uso mediante diferentes estudios fue el clodronato, el cual se le asocia como un componente para tratamiento de la enfermedad desarrollada más no como causante de la misma según lo que muestra el estudio de Bulsara *et al.*⁽¹⁶⁾ Kizub *et al.*⁽¹⁴⁾, como ya se mencionó previamente realizó un análisis comparativo entre impacto de clodronato, ibandronato y zoledronato en el desarrollo de la enfermedad a lo cual ibandronato y clodronato no fueron causantes mayoritarios de ella.

Finalmente, a parte de la osteonecrosis de mandíbula pueden existir complicaciones en las extracciones dentales de pacientes que usan o han utilizado terapia antirresortiva con bifosfonatos. Así lo expresan Ristow *et al.*⁽²¹⁾, en su trabajo, en el cual proponen y analizan tratamientos para el cierre primario de heridas posterior a extracciones, entre las opciones evalúan el colgajo muco-periostico SPP y el colgajo de mucosa EPP, donde el primer tratamiento es el más adecuado para pacientes postquirúrgicos con cáncer y/u osteoporosis.

CONCLUSIONES

El trabajo bibliográfico realizado ha permitido conocer que la mayor complicación odontológica asociada al uso de bifosfonatos por enfermedades preexistentes, es la osteonecrosis mandibular. Esta condición incluso se reporta como resultado de cualquier terapia antirresortiva donde se emplee bifosfonatos y denosumab.

Los bifosfonatos además de ser causantes de la osteonecrosis de mandíbula podrían ayudar a su tratamiento, en especial el clodronato en conjunto con pentoxifilina y tocoferol, fármacos de ayuda posterior a una osteonecrosis causada por radioterapias en pacientes con cáncer.

El tratamiento de la ONM se orienta dependiendo del estadio y la sintomatología incluyendo medidas solo locales (clorhexidina) o sistémicas adicionales como oxígeno hiperbárico o la como administración de antibióticos y analgésicos.

La investigación permitió conocer que entre los tipos de bifosfonatos más recetados, se encuentra el zoledronato, que es el de mayor agresividad o con un mayor impacto sobre esta enfermedad, usado en patologías como osteoporosis, enfermedad ósea de Paget, mieloma múltiple, hipercalcemia debida a neoplasias malignas y otras enfermedades de resorción ósea.

Alendronato es otro bifosfonato que se utiliza, y que en cuestión de agresividad es similar al zoledronato.

REFERENCIAS

1. Sedghizadeh PP, Sun S, Jones AC, Sodagar E, Cherian P, Chen C, et al. Bisphosphonates in dentistry: Historical perspectives, adverse effects, and novel applications. Bone [Internet]. el 1 de junio de 2021 [citado el 12 de

diciembre de 2022];147:1–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33757899/>

2. Koide Y, Kataoka Y, Hasegawa T, Ota E, Noma H. Effect of systemic bisphosphonate administration on patients with periodontal disease: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. el 4 de marzo de 2022;12(3):e057768.

3. Nieckula P, Stempniewicz A, Tubaja M. Prophylaxis of osteonecrosis in the case of patients treated with bisphosphonates: A review paper. *Dent Med Probl [Internet]*. el 1 de octubre de 2018 [citado el 12 de diciembre de 2022];55(4):425–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521152/>

4. Alrahabi MK, Ghabbani HM. Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy. *Saudi Med J [Internet]*. el 1 de marzo de 2018 [citado el 12 de diciembre de 2022];39(3):232–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543299/>

5. 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 [Internet]*. el 1 de septiembre de 2016 [citado el 29 de enero de 2023];21(5):e644. Disponible en: </pmc/articles/PMC5005105/>

6. Daron C, Deschaumes C, Soubrier M, Mathieu S. Viewpoints of dentists on the use of bisphosphonates in rheumatology patients. *Int Dent J [Internet]*. el 1 de agosto de 2018 [citado el 12 de diciembre de 2022];68(4):279–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29446061/>

7. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. el 1 de mayo de 2022;80(5):920–43.

8. Fiorillo L, Cicciù M, Tözüm TF, D'Amico C, Oteri G, Cervino G. Impact of bisphosphonate drugs on dental implant healing and peri-implant hard and soft tissues: a systematic review. *BMC Oral Health*. el 17 de diciembre de 2022;22(1):291–303.

9. Mustafa Gomes Muniz FW, da Silva BF, Goulart CR, da Silveira TM, Martins TM. Effect of adjuvant bisphosphonates on treatment of periodontitis: Systematic review with meta-analyses. *J Oral Biol Craniofac Res*. abril de 2021;11(2):158–68.

10. Helmi M, Alosaimy S, Goodson JM, Hasturk H, Natto ZS. Annual alveolar bone loss in older adults taking oral bisphosphonate: a retrospective cohort study. *BMC Oral Health [Internet]*. el 27 de noviembre de 2019 [citado el 13 de diciembre de 2022];19(1):260. Disponible en: </pmc/articles/PMC6881984/>

11. Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, et al. Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urol Esp*. el 1 de octubre de 2018;42(8):499–506.

12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *J Clin Epidemiol*. el 1 de junio de 2021;134:103–12.

13. Hadaya D, Soundia A, Freymiller E, Grogan T, Elashoff D, Tetradis S, et al. Nonsurgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Using Local Wound Care. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet]*. noviembre de 2018 [citado el 29 de enero de 2023];76(11):2332–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29932939/>

14. Kizub DA, Miao J, Schubert MM, Paterson AHG, Clemons M, Dees EC, et al. Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307). *Supportive Care in Cancer [Internet]*. el 15 de mayo de 2021 [citado el 29 de enero de 2023];29(5):2509–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929540/>

15. Zhou Y, Yu Y, Shi Y, Li M, Yang C, Wang S. Combined Administration of Bisphosphonates, Chemotherapeutic Agents, and/or Targeted Drugs Increases the Risk for Stage 3 Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw:

A 4-Year Retrospective Study. Biomed Res Int [Internet]. el 15 de octubre de 2020 [citado el 29 de enero de 2023];2020:1–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123580/>

16. Bulsara VM, Bulsara MK, Lewis E. Protocol for prospective randomised assessor-blinded pilot study comparing hyperbaric oxygen therapy with PENToxifylline+TOcopherol± CLOdronate for the management of early osteoradionecrosis of the mandible. BMJ Open [Internet]. el 4 de marzo de 2019 [citado el 29 de enero de 2023];9(3):e026662. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30837258/>

17. Wick A, Bankosegger P, Otto S, Hohlweg-Majert B, Steiner T, Probst F, et al. Risk factors associated with onset of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab. Clin Oral Investig [Internet]. el 23 de marzo de 2022 [citado el 29 de enero de 2023];26(3):2839–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34812959/>

18. Ottesen C, Schiodt M, Jensen SS, Kofod T, Gotfredsen K. Tooth extractions in patients with cancer receiving high-dose antiresorptive medication: a randomized clinical feasibility trial of drug holiday versus drug continuation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. febrero de 2022 [citado el 29 de enero de 2023];133(2):165–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34275774/>

19. Kaneko J, Okinaga T, Hikiji H, Ariyoshi W, Yoshiga D, Habu M, et al. Zoledronic acid exacerbates inflammation through M1 macrophage polarization. Inflamm Regen [Internet]. el 23 de diciembre de 2018 [citado el 29 de enero de 2023];38(1):16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29977413/>

20. Hajeri S, Alturkistany Y. Medication-related osteonecrosis of the jaw after dental clearance: Prevalence in an oncology center. Saudi Dent J [Internet]. septiembre de 2022 [citado el 29 de enero de 2023];34(6):479–84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S101390522200075X>

21. Ristow O, Rückschloß T, Moratin J, Müller M, Kühle R, Dominik H, et al. Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake—A randomized pilot trial. Oral Dis [Internet]. el 10 de abril de 2021 [citado el 29 de enero de 2023];27(3):532–46. Disponible en: Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake—A randomized pilot trial

FINANCIACIÓN

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORAÍA

Conceptualización: Oswaldo Damian Miranda Rosero, Maria Eugenia Paredes Herrera, Julio César Pujos Pérez.

Supervisión: Oswaldo Damian Miranda Rosero, Maria Eugenia Paredes Herrera, Julio César Pujos Pérez.

Metodología: Oswaldo Damian Miranda Rosero, Maria Eugenia Paredes Herrera, Julio César Pujos Pérez.

Análisis formal: Oswaldo Damian Miranda Rosero, Maria Eugenia Paredes Herrera, Julio César Pujos Pérez.

Recursos: Oswaldo Damian Miranda Rosero, Maria Eugenia Paredes Herrera, Julio César Pujos Pérez.

Curación de datos: Oswaldo Damian Miranda Rosero, Maria Eugenia Paredes Herrera, Julio César Pujos Pérez.

Redacción - borrador original: Oswaldo Damian Miranda Rosero, Maria Eugenia Paredes Herrera, Julio César Pujos Pérez.

Redacción - revisión y edición: Oswaldo Damian Miranda Rosero, Maria Eugenia Paredes Herrera, Julio César Pujos Pérez.