

**Efectos adversos del tratamiento farmacológico con Antirresortivos
en cirugía oral vs enfermedad periodontal: Revisión sistemática de la
literatura.**



Angie Melisa Vargas Arias

Asesores temáticos:

Laura Tiziana

Jorge Orlando F Cuéllar M

Metodológicos:

Jacqueline Roys Rubio.

Blanca Alicia Fernández.

Línea de investigación promoción y prevención de la salud oral.

Universidad Antonio Nariño

Facultad de Odontología

2020

Nota de aceptación

Firma coordinador Odontología

Firma jurado

Firma jurado

Ibagué, noviembre 2020



Ibagué - 14 de octubre de 2020.

Asunto:
Carta de aceptación asesor temático de trabajo de grado.

Reciban un cordial saludo y deseo de éxito en sus labores.

En carácter de asesor temático del trabajo de grado titulado "Efectos adversos del tratamiento farmacológico con Antirresortivos en cirugía oral vs enfermedad periodontal: Revisión sistemática de la literatura". Elaborado por la estudiante Angie Melisa Vargas Arias, con cedula de ciudadanía. 1110.590.999 de la facultad de odontología.

Considero que el trabajo cumple con los requisitos y lineamientos de aprobación de acuerdo a los exigidos por la Universidad Antonio Nariño sede Ibagué para el proceso de entrega del documento de trabajo de grado final.

Laura Tizziara Franco Triviño
Coordinadora académica.
Estomatóloga y Cirujana oral.
Facultad de Odontología.
Sede Neiva

Villavicencio/Meta - 13 de octubre de 2020.

Asunto: Carta de aceptación asesor temático trabajo de grado.

Reciban un cordial saludo y deseo de éxito en sus labores.

Yo, **Jorge Orlando Francisco Cuéllar Mancilla**, con C.C.79788966 En carácter de coasesor temático del trabajo titulado '**Efectos adversos del tratamiento farmacológico con Antirresortivos en cirugía oral vs enfermedad periodontal: Revisión sistemática de la literatura**'. Elaborado por la estudiante Angie Melisa Vargas Arias. Con cedula de ciudadanía. 1110.590.999. De la facultad de odontología.

Considero que este cumple con los requisitos y lineamientos de aprobación de acuerdo a los exigidos por la Universidad Antonio Nariño sede Ibagué para el proceso de entrega del documento de trabajo de grado final.

Universitariamente.

Coasesor temático:



Jorge Orlando Cuellar Mancilla.
DDs PhD Ciencias Odontológicas, Área Salud Bucal Infantil
Docente Tiempo Completo.
Facultad de odontología
Sede Villavicencio.

Agradecimientos

A Dios por todas las bendiciones que ha traído a mi vida, por permitirme estudiar y culminar la carrera que siempre anhele. Por estar a mi lado a lo largo de mi vida guiándome y dirigiéndome por los caminos que debo tomar. Porque pese a mis momentos de soledad y tristeza nunca me ha dejado desfallecer en mis sueños y me ayuda como motivación para sacar mis proyectos adelante.

A mi madre Gloria Elsy Arias Ríos que más que un ejemplo es mi mayor bendición y que junto con mi abuela María Rosalba Ríos lucharon para forjarme como un buen ser humano. Cada uno de los esfuerzos que han hecho por mi para que salga adelante ya que nada me sería posible si no fuera por Dios y ellas que siempre están a mi lado.

A todos los docentes que han estado en mi formación académica, porque ellos me motivan para que mis aspiraciones crezcan cada vez más; estos agradecimientos van dirigidos a nuestras asesoras metodológicas Jacqueline Roys Rubio y Alicia Fernández, y a mis asesores temáticos Jorge Orlando Cuéllar M y Laura Tiziana. Quienes han aportado el conocimiento suficiente para culminar mi trabajo de grado.

Contenido

Capítulo 1. 12

1. Introducción. 12
2. Planteamiento de la investigación. 14
 - 2.2. Justificación de la investigación. 14
 - 2.3. Pregunta de la investigación. 15
 - 2.4. Propósito. 15
3. Objetivos. 15
 - 3.1. Objetivo general. 15
 - 3.2. Objetivos específicos. 16
4. Alcances y limitaciones. 16
 - 4.1. Alcances. 16
 - 4.2. Limitaciones. 17
5. Hipótesis. 17

Capitulo II. 17

6. Antecedentes y estado actual del tema. 17

Capitulo III. 21

7. Marco teórico. 21
 - 7.1. Concepto. 21
 - 7.2. Mecanismo de acción. 22
 - 7.3. Bifosfonatos no nitrogenados. 23
 - 7.4. Farmacocinética. 26
 - 7.5. Indicaciones de los antirresortivos. 27
 - 7.6. Efectos adversos de los antirresortivos. 28
 - 7.7. Ventajas. 30
 - 7.8. Desventajas. 30
 - 7.9. Complicaciones. 31
 - 7.10. Concepto de osteonecrosis de los maxilares. (ONM). 31
8. Osteonecrosis de los maxilares por medicamentos. 32

8.1.	Concepto.	32
8.2.	Etiopatogenia.	34
8.3.	Alteraciones en el Ph.	35
8.4.	Concepto de otros autores.	35
8.5.	Clínica y estadios.	36
8.6.	Exposición de hueso maxilar o mandibular necrótico.	37
8.7.	Estudios de diagnóstico.	38
8.8.	Factores desencadenantes de osteonecrosis por medicamentos.	39
8.9.	Factores de riesgo relacionados con el medicamento.	40
8.10.	Factores de riesgo desencadenantes.	40
Capítulo IV.		42
9.	Metodología.	42
9.1.	Diseño de la investigación	42
9.4.	Criterios de inclusión y exclusión.	45
9.4.1.	Criterios de inclusión.	45
9.4.2.	Criterios de exclusión.	45
9.5.	Selección de estudios.	45
9.6.	Análisis de datos.	46
9.7.	Aspectos y consideraciones éticas.	46
9.8.	Resultados esperados.	46
Capítulo V.		47
10.	Resultados.	47
10.1.	Interpretación de resultados.	49
Capítulo VI.		50
Conclusiones y recomendaciones.		50
10.2.	Conclusiones.	51
10.3.	Recomendaciones.	52
Referencias bibliográficas.		52

Índice de tablas.

Tabla 1. Estadios de la Osteonecrosis maxilar. 38

Tabla 2. Esquema PICOT para estructuración de la investigación. 42

Tabla 3. Preguntas PICOT. 43

Apéndice

Apéndice 1. Cuadro 4. Consolidado de artículos revisados. 57.

Apéndice 2. Cuadro 5. Strobe modificado. 61.

Apéndice 3. Formato de asesorías de asesor temático y metodológico. 63.

Apéndice 4. Carta aval asesor temático (Trabajo de grado II). 64.

Apéndice 5. Carta anteproyecto. 65.

Apéndice 6. Carta comité de ética. 66.

Resumen.

Efectos adversos del tratamiento farmacológico con Antirresortivos en cirugía oral vs enfermedad periodontal: Revisión sistemática de la literatura.

Introducción. Los bifosfonatos son medicamentos utilizados para prevenir la pérdida de la masa ósea, cuidado de enfermedades óseas malignas que involucran hueso (mieloma múltiple, hipercalcemia), metástasis ósea por cáncer (próstata, mama, pulmonar y renal) y enfermedades óseas no malignas (osteoporosis, enfermedad de Piaget) (Carlos Rivas Bejar, 2017), Estos medicamentos tienen muchos beneficios, pero también tienen efectos adversos en la cavidad oral como la osteonecrosis mandibular (ONM) que conlleva a la muerte ósea del área afectada o tratada, ocasionada frecuentemente después de tratamientos que involucren manipulación del hueso mandibular o maxilar como extracciones dentales, colocación de implantes, cirugías periodontales o cirugías maxilofaciales. (Carlos Rivas Bejar, 2017). **Objetivo:** Evaluar los efectos adversos de los antirresortivos en procedimientos de cirugía oral vs enfermedad periodontal mencionados en reportes de casos. **Método.** revisión sistemática de la literatura, con análisis documental de tipo cualitativo en estudios realizados, haciendo uso de datos relevantes obtenidos por otros investigadores, donde se estudiará la evidencia disponible, se abordará lo referente a la asociación entre los antirresortivos y efectos adversos que se generan en cirugía oral y pacientes con enfermedad periodontal en reportes de casos de 2010 a 2020. **Resultados.** Los autores señalan que la enfermedad periodontal severa y las cirugías orales fueron las únicas variables dentales que muestran una asociación significativa con el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares. (Bermudez, 2017). **Conclusiones.** Después de interpretar toda la información contenida en diferentes estudios utilizados para la presente revisión sistemática, se encontró que la mayoría de pacientes que son tratados con antirresortivos y tienen que ser intervenidos quirúrgicamente desarrollan osteonecrosis maxilar en un porcentaje mayor que los pacientes con el mismo tratamiento farmacológico que presentan enfermedad periodontal.

Palabras clave: bifosfonatos, cirugía oral, enfermedad periodontal, efectos adversos.

Abstract

Adverse effects of pharmacological treatment with anti-resortive drugs in oral surgery vs. periodontal disease: systematic review of the literature.

Introduction: Bisphosphonates are medications used to prevention of bone loss, care for malignant bone diseases affecting bones (multiple myeloma, hypercalcemia), bone metastases from cancer (prostate, breast, lung and kidney), but also have adverse effects in the oral cavity such as mandibular osteonecrosis (JON), which causes bone death in the affected or treated area, often after treatments involving manipulation of the mandibular or maxillary bone such as tooth extractions, implant placement, periodontal or maxillofacial surgery and non-malignant bone diseases (osteoporosis, Paget's disease).

Objective: The present research is focused on the study of the adverse effects of anti-resortive agents in oral surgery against the periodontal disease mentioned in the case reports. **Methods:** Systematic review of the literature, performing a qualitative documentary analysis in the studies conducted, using relevant data obtained by other researchers, where we will study the available evidence, we will address the association between antiresortive and adverse effects generated in oral surgery and patients with periodontal disease mentioned in the clinical cases from 2010 to 2020. **Results:** The authors point out that severe periodontal disease and oral surgeries were the only dental variables that show a relevant association with the development of osteonecrosis of the jaws. **Conclusions:** After interpreting all the information contained in the different studies presented in this systematic review, we found that most patients who are being treated with anti-resorptive drugs and have to be operated on develop maxillary osteonecrosis in a higher percentage than patients with the same pharmacological treatment who present periodontal disease.

Key words: oral surgery, bisphosphonates, periodontal disease, adverse effects.

Capítulo 1

1. Introducción

Los bifosfonatos son medicamentos utilizados para prevenir la pérdida de la masa ósea, cuidado de enfermedades óseas malignas que involucran hueso (mieloma múltiple, hipercalcemia), metástasis ósea por cáncer (próstata, mama, pulmonar y renal) y enfermedades óseas no malignas (osteoporosis, enfermedad de Paget) (Carlos Rivas Bejar, 2017).

Los bifosfonatos son químicos análogos sintéticos al pirofosfato, se acumulan en zonas de formación de hueso convirtiéndolas más resistentes a la destrucción ósea por los osteoclastos y regulando la transformación de osteoblastos a osteoclastos. Además, promueven la apoptosis osteoclástica y tienen acción antitumoral reduciendo la angiogénesis, no se metabolizan y esto ocasiona que se mantengan altas concentraciones en el hueso por un periodo largo inactivando a los osteoclastos. (JL wenda).

Estos medicamentos tienen muchos beneficios, pero también tienen efectos adversos en la cavidad oral como la osteonecrosis mandibular (ONM), la cual causa muerte ósea del área afectada o tratada, ocasionada frecuentemente después de tratamientos que involucren manipulación del hueso mandibular o maxilar como extracciones dentales, colocación de implantes, cirugías periodontales o cirugías maxilofaciales. (Carlos Rivas Bejar, 2017)

La enfermedad periodontal puede definirse como una infección inducida por un complejo bacteriano caracterizado por una respuesta inflamatoria del huésped a la placa bacteriana y sus productos, causando finalmente la destrucción de los tejidos periodontales.

Por ello, se considera una patología infecciosa e inflamatoria, dos factores de riesgo locales reconocidos de la osteonecrosis maxilar (ONM), lo cual ha impulsado que haya sido propuesta como factor de riesgo de la misma. (Bermudez, 2017).

Generalmente los bifosfonatos son administrados de manera oral en la osteoporosis y deficiencias óseas (dosis diaria o semanalmente), pero cuando hay una enfermedad maligna se administra de manera intravenosa (anualmente o mensualmente y son 30 o 40 veces más potentes que los orales) (JL wenda)

Es importante detectar el uso de estos medicamentos en la historia clínica. Si el paciente va a comenzar un tratamiento con bifosfonatos se debe realizar un acondicionamiento oral, pero tratando de evitar tratamientos que involucren al tejido óseo, .si es necesario un tratamiento invasivo donde se involucre hueso es de suma importancia trabajar de manera interdisciplinaria con un especialista o cirujano maxilofacial para ser diagnosticado y planeado de manera eficiente. (P., 2014)

La selección de la información se llevó a cabo de acuerdo a la relevancia, pertinencia de los artículos, se tuvo en cuenta que estos pertenecieran a fuentes de información indexada y actualizada, junto con revisión en detalle de su título, resumen, resultados. Recolección, identificación y determinación de información encontrada sobre los efectos adversos del tratamiento con antirresortivos en cirugía oral y enfermedad periodontal, teniendo en cuenta estudios de bases de datos indexadas como ProQuest, Mediagraphic, Scielo, Google académico, tesis doctorales que tuvieran información sobre el tema de interés, líneas de investigación, y diferentes páginas web de organismos e instituciones que pueda servir de apoyo.

2. Planteamiento de la investigación

Desde que se describió por primera vez la osteonecrosis de los maxilares en el año 2003 (Bernal, 2010), es motivo de seria preocupación para la comunidad médica, en oncólogos, odontólogos, reumatólogos y cirujanos maxilofaciales, por el número creciente de casos descritos y la importante morbilidad que ocasiona. Esta preocupación ha llevado a diversas revisiones de conjunto y formulación de guías de tratamiento por parte de diversas sociedades científicas y a replantear seriamente las indicaciones y el tiempo de tratamiento con estos fármacos. Un estudio reciente cuestiona la asociación entre bifosfonatos orales y el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares, pero ha sido criticado por importantes sesgos metodológicos, principalmente el corto periodo de seguimiento. (Magaña, 2015)

2.2. Justificación de la investigación

La presente investigación está enfocada en estudiar los efectos adversos de los Antirresortivos en cirugía oral vs enfermedad periodontal. El presente trabajo permitirá mostrar conocimientos previos sobre este tipo de medicamentos para poder así ofrecer una mirada integral sobre los efectos adversos que estos generan en pacientes en los que hay que proceder quirúrgicamente o tienen una enfermedad periodontal preexistente.

Se decidió realizar este trabajo teniendo en cuenta diferentes estudios como; reporte de casos, artículos que explican a detalle el funcionamiento de los antirresortivos ya que desde una experiencia personal y profesional cercana al tema despertó el interés de indagar

sobre el porqué de estos efectos adversos y su relación con procedimientos odontológicos especialmente en cirugía oral y enfermedades orales como la periodontitis.

2.3. Pregunta de la investigación

¿Cuál es la relación existente entre el tratamiento farmacológico con antirresortivos y los efectos adversos en cirugía oral y enfermedad periodontal?

2.4. Propósito.

Recolectar información en diferentes bases de datos a partir revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y reporte de casos sobre los efectos adversos que tienen los antirresortivos en la cavidad oral que repercusiones tienen al momento de realizar procedimientos odontológicos invasivos como la cirugía oral y en pacientes que tengan este tratamiento farmacológico y presenten enfermedad periodontal. conocer más a fondo este tipo medicamentos de su composición, clasificación, mecanismo de acción.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Evaluar los efectos adversos del tratamiento farmacológico con antirresortivos en procedimientos de cirugía oral vs enfermedad periodontal mencionados en reportes de casos.

3.2. Objetivos específicos

Indagar sobre efectos adversos de los antirresortivos en reportes casos de pacientes con enfermedad periodontal. con manejo farmacológico de antirresortivos.

Determinar los efectos adversos de los antirresortivos en reportes de casos de pacientes en pacientes con cirugía oral y manejo farmacológico de antirresortivos.

Evaluar si la enfermedad periodontal está clasificada como un factor desencadenante de efectos adversos en pacientes que reciben medicación con antirresortivos.

Identificar en qué casos hay más incidencia de efectos adversos por consumo de antirresortivos teniendo como principales factores procedimientos de cirugía oral y pacientes con enfermedad periodontal.

4. Alcances y limitaciones.

4.1. Alcances

Realización de una revisión sistemática de literatura a través de bases de datos Medigraphic, Google escolar, SciELO, ProQuest. sobre los efectos adversos de los antirresortivos en cirugía oral y enfermedad periodontal. Además, servir de guía de información a estudiantes y odontólogos sobre la importancia de conocer las repercusiones

a nivel oral de estos medicamentos en relación con procedimientos odontológicos y enfermedades orales como la periodontitis.

4.2. Limitaciones

El hallazgo de bibliografía desactualizada, artículos no indexados, estudios en animales, información en idiomas diferentes al: inglés, portugués y español, referente al tema de los efectos adversos de los antirresortivos en cirugía oral vs enfermedad periodontal.

5. Hipótesis

- Ho: No hay relación existente entre los diferentes efectos adversos en cirugía oral, enfermedad periodontal y el tratamiento farmacológico con antirresortivos
- H1: Hay relación existente entre los diferentes efectos adversos en cirugía oral, enfermedad periodontal y el tratamiento farmacológico con antirresortivos.

Capítulo II

6. Antecedentes y estado actual del tema

Los antirresortivos pertenecen al grupo de los bifosfonatos, fármacos que fueron sintetizados por químicos alemanes en la década de los 60, quienes observaron su capacidad para detener y disolver cristales de calcio. Los bifosfonatos son potentes

inhibidores de la actividad y funciones de los osteoclastos y fueron los primeros fármacos que demostraron de manera inequívoca la disminución en la incidencia de la reabsorción ósea. (Esobedo, 2018)

A lo largo de los últimos años, la incidencia de Osteonecrosis de los maxilares se ha mantenido o aumentado como consecuencia del uso de otros fármacos Antirresortivos utilizados para la osteoporosis o para lesiones óseas malignas. Es necesaria la consulta odontológica antes de la administración de los fármacos antirresortivos para disminuir el riesgo de aparición de la osteonecrosis de los maxilares. (Diaz-Reverand*, 2017)

Durante el primer año de tratamiento con antiresortivos la incidencia es baja (1.5%), pero a los tres años aumenta entre 7.5 y 10%, dependiendo del reporte que se consulte. En 31% de los casos documentados la exposición ósea fue asintomática y su diagnóstico fue accidental (CATALÁ). La incidencia de osteonecrosis se ha registrado de 0.8 a 12% con los parenterales y ha sido menor con los de administración oral (estimándose entre 0.01 y 0.04%), con un tiempo de latencia hasta de tres años con la de administración endovenosa y la enfermedad que necesita tratarse. (Miguel Padilla Rosas, 2016, pág. 2)

En la década de los 60 se demostró los efectos de los bifosfonatos sobre el metabolismo del calcio, aunque su empleo como agentes terapéuticos es reciente. A pesar de emplearse de forma estandarizada desde los años 90, debido a su alta efectividad como agentes Antirresortivos, son los fármacos más prescritos en las enfermedades del metabolismo óseo. (martinez, 2018)

En el año 2001 la administración de medicamentos y alimentos (FDA) aprueba el uso del ácido Zoledrónico para el tratamiento de la hipercalcemia maligna y el mieloma múltiple, mostrándose como un potente inhibidor de la reabsorción ósea osteoclástica, sin que se hubiese detectado ningún caso de osteonecrosis, tras 23 ensayos clínicos en el que se incluyeron a 3.428 pacientes. En 2002 (Ruggiero), la administración de medicamentos informó de nueve casos de osteonecrosis ocurridos en pacientes con cáncer en tratamiento con bifosfonatos intravenosos, y en septiembre de 2003 los envases de ácido Zoledrónico incluyen la osteonecrosis dentro del apartado de posibles efectos adversos, siendo también en 2003 cuando se publican los primeros casos de osteonecrosis de los maxilares en relación con el uso de bifosfonatos, una primera serie de 36 casos por Marx y cols. junto con otra de 5 casos por Migliorati (Ruggiero) , seguida por otra de 63 casos por Ruggiero y cols. en 2004 (Ruggiero). Desde los trabajos de Marx, Migliorati y Ruggiero, es conocida la relación entre la osteonecrosis de los maxilares y la administración de bifosfonatos por vía intravenosa, siendo posteriormente confirmada dicha relación con múltiples publicaciones. (Suanzes, 2014).

Es en el año 2004 cuando Novartis, fabricante del Zometa® (Ácido Zoledrónico) y Aredia® (Ácido Pamidrónico) y posteriormente a su comercialización, emite un documento a la comunidad médica con las primeras instrucciones en relación a la asociación entre consumo de Ácido Zoledrónico y osteonecrosis de los maxilares, haciendo especial hincapié en las actuaciones quirúrgicas orales como factor de riesgo principal y aconsejando la valoración odontológica del paciente previamente a la

administración del fármaco. Con posterioridad, en 2005, (Suanzes, 2014) estas precauciones son extendidas a todas las diferentes formas de presentación de Antirresortivos, incluidas las de administración por vía oral. (Suanzes, 2014).

Desde entonces todos los expertos, por consenso, establecen la prevención como el principal instrumento para prevenir la aparición de osteonecrosis de los maxilares y proclaman para ello la valoración odontológica previa de los pacientes tributarios de tratamiento junto con el seguimiento y promoción de la salud oral , existiendo pocas evidencias de su eficacia puesto que se basan principalmente en estudios retrospectivos y preconizándose la necesidad de realizar estudios prospectivos que validen la eficacia de las medidas preventiva. (Suanzes, 2014)

La osteoporosis es muy frecuente en la población femenina postmenopáusica, con una elevada morbimortalidad que se asocia a las fracturas. Tras años de ingesta de bifosfonatos se ha identificado la aparición de osteonecrosis como: Osteonecrosis de los maxilares por ingesta de antirresortivos. efecto adverso en el territorio maxilofacial, siendo el primer efecto asociado (Ana Graciela Puebla Mor, 2016).

La prevalencia de la osteonecrosis relacionada con la toma de bifosfonatos orales es baja (entre 0.01% y 0.06%), (Tony Mavrokokki, 16) mientras que la incidencia de la osteonecrosis maxilar en pacientes con enfermedades malignas recibiendo bifosfonatos intravenosos es más alta (3 a 6%). De acuerdo a la mayoría de los autores entre un 50 y 60% de todos los casos de osteonecrosis d los maxilares ocurren después de una

extracción dental o por uso prolongado de drogas como las metanfetaminas. (Carlos Rivas Bejar, 2017)

Capítulo III

7. Marco teórico.

7.1. Concepto.

. Los agentes antirresortivos son un tipo de medicamentos que ralentiza la pérdida gradual de huesos, también son llamados bifosfonatos entre los cuales están los de primera y segunda generación. (Carlos Rivas Bejar, 2017)

Los bifosfonatos son medicamentos utilizados para prevenir la pérdida de la masa ósea, cuidado de enfermedades óseas malignas que involucran hueso (mieloma múltiple, hipercalcemia), metástasis ósea por cáncer (próstata, mama, pulmonar y renal) y enfermedades óseas no malignas (osteoporosis, enfermedad de Piaget) (Harmon Katz). Los bifosfonatos comúnmente son administrados a pacientes que padecen osteoporosis, la cual es la enfermedad ósea metabólica más común en los humanos en donde los huesos se vuelven más frágiles, débiles y propensos a fracturas (P., 2014). Los bifosfonatos son químicos análogos sintéticos al pirofosfato, se acumulan en zonas de formación de hueso convirtiéndolas más resistentes a la destrucción ósea por los osteoclastos y regulando la transformación de osteoblastos a osteoclastos. (Carlos Rivas Bejar, 2017).

Además, promueven la apoptosis osteoclástica y tienen acción antitumoral reduciendo la angiogénesis (Papapetrou). no se metabolizan y esto ocasiona que se

mantengan altas concentraciones en el hueso por un periodo largo inactivando a los osteoclastos. Estos medicamentos tienen muchos beneficios, pero también tienen efectos adversos en la cavidad oral como la osteonecrosis mandibular, la cual causa muerte ósea del área afectada o tratada, ocasionada frecuentemente después de tratamientos que involucren manipulación del hueso mandibular o maxilar como extracciones dentales, colocación de implantes, cirugías periodontales o cirugías maxilofaciales. (Carlos Rivas Bejar, 2017)

7.2.Mecanismo de acción:

La alta selectividad de los bifosfonatos hacia el tejido óseo y eventualmente su rápida eliminación urinaria, han sido limitantes para estimar su penetración y concentración en diversos líquidos y tejidos corporales, por lo que los esquemas terapéuticos se han desarrollado con cierto empirismo, estudiando sus efectos sobre la densidad mineral ósea y los marcadores bioquímicos. A pesar de que se han utilizado en la clínica por más de tres décadas, el conocimiento sobre sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas aún es incompleto. A través de técnicas especiales de cromatografía, fluorimetría y espectrometría se sabe que son compuestos pobremente absorbidos por el estómago e intestino (0.6 a 0,3%) y sólo el 50% de la dosis absorbida es incorporada al esqueleto (Fleish), en donde inhiben de manera notable la resorción ósea y el resto es excretado sin cambios por vía urinaria. (Mercado, 2010, pág. 3)

A pesar de esto, los bifosfonatos son capaces de suprimir el remodelado óseo entre un 40 a 80%, lo cual se traduce en cambios favorables detectables por densitometría en la

densidad mineral ósea. Todos los bifosfonatos orales disminuyen notablemente su ya limitada absorción cuando se ingieren con alimentos y otros fármacos, por lo que los preparados orales siempre deben ingerirse en ayunas, de 45-60 minutos antes del desayuno. (Mercado, 2010, pág. 3)

Los bisfosfonatos reducen el recambio óseo disminuyendo el número de lugares de remodelado activo donde tiene lugar una resorción excesiva. Cuando empieza la resorción del hueso, el bisfosfonato es liberado, debido al microambiente ácido que crea el osteoclasto, produciendo elevadas concentraciones del mismo en el medio. Posteriormente es absorbido por el osteoclasto, deteriorando su capacidad de formar el borde en cepillo u ondulado, de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas lisosómicas necesarias para llevar a cabo la resorción ósea. (Esobedo, 2018)

Otro tipo de células como los osteoblastos, macrófagos, células endoteliales, monocitos y células neoplásicas (como las del mieloma) también son capaces de internalizar los bifosfonatos (Dunford). Se han propuesto dos mecanismos de acción responsables de los efectos de estos fármacos sobre la función osteoclástica que permiten su clasificación en relación a la presencia o no de nitrógeno en la estructura química (Esobedo, 2018):

7.3. Bifosfonatos no nitrogenados.

Este tipo de BFS son los primeros que desarrolló la industria farmacéutica, con una menor potencia debido a la ausencia del nitrógeno en su estructura química. Dentro de este

grupo, los más conocidos y empleados en clínica son el etidronato, el clodronato y el tiludronato (Hellstein, 2006). Estos, son incorporados en los correspondientes análogos β , γ --- metileno no hidrolizables de la adenosina trifosfato (ATP), por la inversión de las reacciones aminoacil--- tRNA---sintetasa que normalmente participan en la activación de los aminoácidos durante la síntesis de proteínas. La inducción de la apoptosis de los osteoclastos a raíz de la acumulación intracelular de metabolitos generados por la degradación de ATP (Tipo AppCP) parece es el principal modo de acción de estos bifosfonatos. (Esobedo, 2018)

Los bifosfonatos de nueva generación o bifosfonatos Nitrogenados (BFSN) como el pamidronato, zolendronato, alendronato, ibandronato, risendronato son los bifosfonatos que contienen nitrógeno y por consiguiente son mucho más potentes (Hellstein, 2006). Parece ser que su mecanismo de acción es la inhibición de la Farnesil pirofosfato sintetasa, una encima reguladora en la vía del mevalonato. Esta vía, innata en las células de los mamíferos, provee de moléculas de lípidos esenciales, así como de colesterol e isoprenoides, (este último necesario para la prenilación postransduccional de pequeñas GTPasas, que aumenta la aceleración de la degradación de HMG---CoA).Estas GTPasas son proteínas de señalización que, cuando están activadas, regulan positivamente varias propiedades estructurales y procesos importantes para la función de los osteoclastos, incluyendo la morfología, disposición del citoesqueleto, el tráfico vesicular, y mantenimiento de la membrana. (Esobedo, 2018)

El tráfico vesicular en los osteoclastos es responsable de la concentración y transporte de las enzimas que intervienen en la resorción del hueso. Por tanto, estas pequeñas GTPasas son esenciales para que los osteoclastos lleven a cabo su función y su inhibición por parte de estos BFS conlleva a la apoptosis celular. La inhibición de la farnesil difosfato sintetasa también parece explicar sus efectos antitumorales observados *in vitro* y para la activación de γ , δ células T, una característica de la respuesta de fase aguda a tratamiento con BFS en los seres humanos. (Esobedo, 2018)

En el momento actual se pretende sustituir esta clasificación por la separación de los bifosfonatos en generaciones. La primera generación estaría formada por los bifosfonatos no nitrogenados (BFSNN), debido a su similitud estructural cercana al pirofosfato (FC Senel, 2010). La segunda generación estaría formada por los bifosfonatos nitrogenados (BFSN) más potentes que los de primera generación, como el pamidronato (que difiere de los de la primera generación en que inhibe la reabsorción ósea a unas dosis que no afecta la mineralización), y los de tercera generación, también bifosfonatos nitrogenados como es el zolendronato, el más potente de los bifosfonatos que muestra una fuerte actividad antiosteoclástica. (Esobedo, 2018)

Microscópicamente, cuando el osteoclasto ingiere al bisfosfonato, sufre la alteración de su citoesqueleto, pierde el borde ondulado de la laguna de Howship, se desprende de la superficie ósea y se destruye (J Morote, 2011). Con la muerte celular el osteoclasto no libera proteínas inductoras como la BMP y los factores de crecimiento tipo insulina 1 y 2 (ILG1 e ILG2), que son los encargados de estimular en condiciones normales a los

osteoblastos a formar nuevo hueso, anulando así el ciclo de recambio óseo. (Esobedo, 2018)

7.4. Farmacocinética:

Todos los bifosfonatos tienen características comunes, entre las que se incluyen elevada afinidad por la matriz mineral ósea, acumulación en la matriz dosis dependiente, inhibición de la actividad osteoclástica sobre el hueso y eliminación por la orina. En los bifosfonatos administrados por vía oral (VO), la absorción es realizada por difusión pasiva en el estómago y en el intestino, disminuyendo cuando el fármaco es administrado con las comidas, especialmente con la presencia de calcio, por lo que se recomienda que la administración del producto sea, al menos 30 minutos antes del desayuno (aunque también se pueden administrar 2---3 horas después de la comida), y sólo con agua. Aproximadamente el 0,7% del bifosfonato disponible es captado por el hueso y el restante se excreta sin ser metabolizado. (Esobedo, 2018)

En los bisfosfonatos administrados por vía intravenosa (VI), más del 70% del bisfosfonato biodisponible es captado por el hueso, especialmente por aquellas áreas en las que se esté produciendo un mayor remodelado óseo en el momento de su administración. La vida media en el plasma de los bifosfonatos, con independencia de la vía de administración (VO y VI) es de aproximadamente 1-2 horas, pero cuando el bifosfonato es captado por el hueso suele persistir en el durante muchos años. (Esobedo, 2018)

7.5.Indicaciones de los antirresortivos:

Una de las características farmacológicas más importante de todos los bifosfonatos es la alta afinidad por la hidroxiapatita y su consiguiente depósito en el hueso en relación a otros tejidos. Esta alta afinidad por el mineral óseo permite a los bifosfonatos alcanzar una alta concentración en todo el esqueleto. En consecuencia, los bifosfonatos se han convertido en los fármacos de tratamiento primario para los trastornos del esqueleto caracterizados por una remodelación ósea desequilibrada, en la que los osteoclastos, y las actividades de los osteoblastos, no están bien acopladas, lo que conlleva a una excesiva resorción ósea mediada por los osteoclastos. (Silverman)

Para diversos autores (Silverman), las indicaciones para la administración de estos medicamentos se pueden esquematizar de la siguiente manera

1. Agente antiosteolítico en pacientes con alta resorción ósea:

-Osteoporosis.

-Enfermedad de Paget.

2. Cáncer:

-Próstata

-Pulmón

-Mama

3. Mieloma Múltiple

4. Metástasis Óseas

5. Hipercalcemia paraneoplásica

6. Otras indicaciones

7.6.Efectos adversos de los antirresortivos:

Los bifosfonatos son fármacos bien tolerados cuando se administran correctamente. Los más frecuentes son los efectos secundarios relacionados con el aparato digestivo superior, como es el caso de las erosiones y úlceras gástricas, describiéndose también algunos casos de esofagitis y estenosis esofágicas. Los de administración por vía intravenosa pueden producir fiebre, síntomas pseudogripales, reacciones en la zona de administración y alteraciones renales. El aumento considerable de la utilización de este tipo de fármacos por vía oral ha permitido comprobar que el consumo de estos medicamentos a largo plazo puede acarrear una serie de reacciones adversas (M. A. Vidal1, 2011)

Los estudios en humanos han revelado pocos efectos adversos significativos (Esobedo, 2018). Estos medicamentos son bien tolerados por los pacientes, aunque su administración puede producir algunos efectos negativos que podríamos clasificarlos a corto y a largo plazo. Se debe tener precaución con la mayoría de estos efectos, pues sólo se ven de vez en cuando y pueden causar graves problemas a los pacientes que precisen el uso de bifosfonatos. Las preparaciones intravenosas son mucho más potentes que las orales, y sus efectos secundarios (excepto los gastrointestinales) suelen ser más frecuentes, graves, dosis y potencias dependientes (Esobedo, 2018). Estos efectos adversos se pueden agrupar en:

A corto plazo:

- En relación con la administración por vía oral oral.

1. Trastornos gastrointestinales (Habituales).
2. Aumento del riesgo de cáncer esofágico: no se administrarán en pacientes con patologías del esófago conocidas (ej. esófago de Barrett). (Esobedo, 2018)

- En relación con la administración por vía intravenosa.
 1. Reacción aguda ante la primera dosis: artralgias, mialgias, fiebre. Dura entre 24 y 72 horas (Habituales).
 2. Hipocalcemia.

Ambas vías.

1. Dolor óseo, articular o muscular.
 2. Trastornos inflamatorios oculares: uveítis, conjuntivitis. (Puede producirse a la semana, meses o años).
- A largo plazo

Ambas vías, se suelen hacer evidentes diversos efectos adversos después de dos años de estar bajo tratamiento con antirresortivos. (Bermudez, 2017)

 1. Osteonecrosis química de los maxilares.
 2. Fibrilación auricular: existen estudios que lo relacionan, aunque no está demostrada una asociación directa.
 3. Supresión del recambio óseo: mayor fragilidad ósea, menor capacidad para reparar microfracturas en los huesos.
 4. Fractura femoral atípica. (Esobedo, 2018).

7.7. Ventajas

Existe un considerable número de reportes de su utilidad para atenuar el dolor óseo, tanto en OP (osteoporosis) como de origen neoplásico o metastásico, La clara relación entre alto remodelado óseo y la mayor incidencia de fracturas se modifica con el tratamiento antirresortivos en donde, al disminuir la resorción ósea, se detiene la pérdida o disminución en la misma, La incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales disminuye de manera considerable. (Mercado, 2010).

7.8. Desventajas:

En el 2004, (Ruggiero) reportó osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos, los cuales, en su mayoría, habían recibido tratamiento a dosis altas con pamidronato IV para mieloma múltiple y lesiones metastásicas; esto, probablemente estuvo relacionado a la potente inhibición de la actividad osteoclástica, la angiogénesis activa en estos casos y las modificaciones secundarias en el flujo sanguíneo del tejido óseo (Ruggiero). Al respecto, el número de casos reportados en osteoporosis es anecdótico y se han identificado factores de riesgo inherentes para esta patología, como es la quimioterapia previa, instrumentaciones o tratamientos bucodentales agresivos, uso previo de glucocorticoides y presencia de infecciones severas y activas en la cavidad oral. (Mercado, 2010).

Estos medicamentos tienen muchos beneficios, pero también tienen efectos adversos en la cavidad oral como la osteonecrosis mandibular, la cual causa muerte ósea

del área afectada o tratada, ocasionada frecuentemente después de tratamientos que involucren manipulación del hueso mandibular o maxilar como extracciones dentales, colocación de implantes, cirugías periodontales o cirugías maxilofaciales. (Carlos Rivas Bejar, 2017).

7.9.Complicaciones.

El efecto más adverso del uso de estos medicamentos es la osteonecrosis mandibular o maxilar (ONM) reportado por primera vez en 2003 por Marx y Ruggiero (Ruggiero), la osteonecrosis es la muerte del hueso causada por falta de irrigación sanguínea, que ocurre normalmente en el hombro, la cadera y en la mandíbula. De acuerdo a un estudio realizado por Woo y cols. en donde se revisaron 386 casos, se demostró que la osteonecrosis es más frecuente en la mandíbula (65%) que en el maxilar (26%), pero puede afectar simultáneamente a ambos maxilares (9%). Aproximadamente un tercio de los casos es libre de dolor y es más común en las mujeres. (Carlos Rivas Bejar, 2017)

7.10. Concepto de osteonecrosis de los maxilares. (ONM)

La osteonecrosis de los maxilares es: Una condición de hueso necrótico expuesto en la mandíbula o maxilar que persiste por más de ocho semanas en un paciente que toma o ha tomado algún bifosfonato y no tiene historia de radiaciones terapéuticas en los maxilares. La presentación clínica más común es hueso expuesto con dolor, aunque puede que sea asintomático por meses hasta que haya infección o algún trauma, esto progresa hasta que haya algún secuestro óseo. Radiográficamente se observa inicialmente ensanchamiento del ligamento periodontal y esclerosis de la lámina dura, con el

tiempo se observan áreas óseas moteadas y formación de un secuestro óseo.

(Carlos Rivas Bejar, 2017).

8. Osteonecrosis de los maxilares por medicamentos.

8.1. Concepto:

Según la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), la osteonecrosis maxilar por medicamentos (MRONJ) es diagnosticada en pacientes con una historia de tratamiento actual o anterior con agentes antiresortivos o antiangiogénicos, hueso necrótico expuesto o no expuesto con una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial o cervicofacial que persiste por más de 8 semanas y que no presenta antecedentes previos de radioterapia en la región maxilofacial. (Diaz-Reverand*, 2017)

Si estudiamos los antecedentes de esta patología a lo largo de la evolución de la historia, la osteonecrosis de los maxilares tenemos que remontarnos a más de 100 años, ya que esta complicación guarda mucho parecido con otra diagnosticada en el XIX, conocida como “Phossy Jaw”(mandíbula fosfatada) (Pollock, 2015). Esta enfermedad ocupacional fue diagnosticada en personas que trabajaban en minas de fosforo y en los empleados de las fábricas de cerillas (fósforo blanco) de los Estados Unidos y de Europa, los cuales desarrollaban exposiciones óseas orales de largo tiempo de evolución. Al parecer, la exposición prolongada a un medio con partículas de fosfato provocaría el acúmulo de éstas en el hueso y el desarrollo de un cuadro similar al generado por los antiresortivos y los antiangiogénicos. Durante el siglo XIX un 25% de los pacientes que sufrieron esta patología fallecieron por su causa. (Esobedo, 2018)

A finales del siglo XX se empezaron a comercializar una serie de medicamentos antiresortivos, los bifosfonatos, para el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo mineral y con ellos, se documentó el primer caso de osteonecrosis por bifosfonatos (BRONJ) en un paciente oncológico registrado por la Agencia Farmacológica Estadounidense en el 2002. Por otra parte, la comunidad científica empezó a hacerse eco de estos sucesos, apareciendo la primera publicación sobre estos hallazgos en los maxilares en el 2003 (Lobo). llevada a cabo por Marx et al, y desde entonces, hasta la actualidad se ha generado un aumento del número de casos diagnosticados y de estudios realizados sobre esta patología. (martinez, 2018)

A partir de la segunda década del siglo XXI aparecieron otros medicamentos que buscaban tratar las mismas patologías que los bifosfonatos, sin producir durante su uso estos efectos adversos. Estos fármacos son los conocidos como los nuevos antiresortivos entre los que encontramos al denosumab, del cual se afirmaba que no generaba osteonecrosis relacionada a medicamentos al ser utilizado en pacientes, pero pocos años después se demostró en múltiples publicaciones (Pedro Diz MD, 2012), la presencia de osteonecrosis maxilar asociada a la administración de fármaco. Por ello las osteonecrosis maxilares ya no podrían ser etiquetadas como un efecto adverso asociado únicamente a pacientes subsidiarios de tratamiento con bifosfonatos, ya que existían otros medicamentos capaces de generar esa patología. (Esobedo, 2018)

Por consiguiente en la reunión de expertos de la Sociedad dental Americana (ADA) en 2011 (DDS., 2011) y más tarde en el 2014 la asociación americana de cirujanos orales y maxilofaciales (AAOMS) cambiaron el nombre y la definición de esta patología de osteonecrosis de los maxilares relacionada a bifosfonatos (BRONJ) osteonecrosis de los maxilares relacionada a medicamentos (ARONJ) y posteriormente a osteonecrosis de los maxilares relacionada a medicación (MRONJ) (Ruggiero) demostrando así que no solo los bifosfonatos eran capaces de generar una osteonecrosis de los maxilares. (Esobedo, 2018)

8.2. Etiopatogenia.

La osteonecrosis de los maxilares es una entidad suficientemente relacionada con la radioterapia de los pacientes oncológicos de cabeza y cuello (Esobedo, 2018). Sin embargo, en estos casos la causalidad está demostrada y se manifiesta como una complicación por la isquemia tisular inducida por la radioterapia (DMD) En el caso de las osteonecrosis de los maxilares relacionada a medicamentos, la etiología no está totalmente esclarecida pero la mayor parte de la literatura a este respecto, sostiene que la relación entre la osteonecrosis y el empleo de determinados medicamentos se debe principalmente a:

1. Supresión del recambio óseo.

La principal función de estos antiresortivos es la supresión de la actividad osteoclástica. Sin embargo, y debido a la importante interrelación entre el osteoclasto y el osteoblasto (H., 2005), la inhibición del primero condiciona la inactividad del segundo. Esto se traduce en la pérdida del remodelado óseo y postula la teoría del hueso hipodinámico. Cuando los osteoclastos están bajo la acción de los antiresortivos, el metabolismo óseo habitual no es capaz de realizar sus funciones habituales, incluyendo la reparación de pequeñas

microfracturas que se producen como consecuencia de sobrecargas mecánicas o las lesiones traumáticas que puedan producirse (traumatismos o cirugías dentoalveolares) (S, 2010), desembocando en necrosis y ulceración con exposición ósea (Esobedo, 2018).

8.3. Alteraciones en el pH:

En el año 2010, (Sven otto MD, 2010) publicaron una teoría en la que el descenso del pH que se produce en el contexto de una cirugía dentoalveolar o de una infección oral, liberaría el medicamento depositado en el hueso e incrementaría mucho su concentración local. Esta alta concentración de bifosfonatos realizaría una inhibición excesiva de los osteoclastos, alteraría la respuesta inmune frente a patógenos habituales, sería tóxica para los tejidos blandos adyacentes y, finalmente, induciría una isquemia tisular que facilitaría la aparición de úlceras y la exposición ósea (Esobedo, 2018).

8.4. Concepto de otros autores.

1. Toxicidad directa sobre los tejidos blandos: Otros autores postulan que la osteonecrosis no se inicia en el hueso, si no que debido a las propiedades tóxicas que los bifosfonatos tienen sobre los tejidos blandos, inicialmente se produciría una úlcera oral y a continuación el hueso subyacente se expondría (Pietro Rubegni). Esta teoría se podría solo relacionar con los bifosfonatos ya que no se puede asociar con los nuevos antiresortivos como el denosumab (Pietro Rubegni).

2. Alteraciones del sistema inmune: La cavidad oral está colonizada por numerosas bacterias que constituyen una flora muy variada. De entre todas ellas destacan las de *Actinomyces*, especialmente *Actinomyces israelii* (Ilana Kaplan), que permite la perduración del resto de microflora formando un biofilm sobre la superficie de la mucosa, el diente y el hueso. Por otro lado, se postula que los bifosfonatos podrían disminuir la respuesta inmune contra las infecciones producidas por ciertos gérmenes habituales como los *Actinomyces*. Si bien no está claro si este microorganismo está relacionado con el desarrollo de las osteonecrosis, se postula que su presencia unida al deterioro inmunológico producido por la enfermedad de base o por los propios Antirresortivos, podría justificar el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares. (Esobedo, 2018)

8.5. Clínica y estadios.

La osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos presenta una serie de manifestaciones muy características que la hacen fácilmente reconocible por la clínica, siendo las pruebas complementarias una ayuda, pero no indispensables para el diagnóstico inicial. En la actualidad, los criterios para aceptar la presencia de la osteonecrosis de los maxilares asociado a medicamentos, como se mencionó antes el establecido por la AAOMS en el 2014 (Ruggiero). Esta complicación inducida por fármacos puede presentar signos y síntomas muy variados, incluyendo:

Dolor: Progresivo y mantenido, y en ocasiones de difícil control con analgésicos. En situaciones iniciales el paciente puede estar asintomático. Además, puede presentar diferentes localizaciones en territorios anexos a los maxilares entre las que encontramos:

1. Dolor sordo y mantenido en el cuerpo mandibular, sin justificación dental y que puede irradiar hacia la articulación temporomandibular.

2. Dolor en el seno maxilar, con o sin sinusitis maxilar asociada.

Odontalgias: no justificadas por patología dental.

Supuración: a través de fístulas (Ruggiero).

8.6. Exposición de hueso maxilar o mandibular necrótico:

a través de una solución de continuidad de la mucosa. La exposición ósea suele tener un tamaño entre 0,5-2cm., con la posibilidad de que existan varias áreas en un mismo paciente (Alejandro Pelaz Gacia, 2013). Con el paso del tiempo, estas lesiones pueden aumentar de tamaño, especialmente si los bifosfonatos recibidos eran intravenosos, pudiendo evolucionar hacia fistulizaciones en la piel, comunicaciones orosinusales e incluso originar fracturas mandibulares. La localización más frecuente es la mandíbula, y dentro de esta, en la región molar, especialmente en la cara lingual. Alteraciones de la sensibilidad de algunas de las ramas del nervio trigémino (segunda y tercera rama). Movilidad dental y pérdida espontánea de dientes que no se justifican por causas periodontales (Esobedo, 2018).

Con la finalidad de estratificar la gravedad de la afectación y el pronóstico de estos pacientes, numerosas sociedades científicas han propuesto varias clasificaciones, siendo la más aceptada la primigenia y clásica de Ruggiero del año 2006 que fue posteriormente ampliada en la reunión de la asociación americana de cirujanos orales y maxilofaciales (AAOMS) del 2009 al incluir dos nuevos estadios (paciente en riesgo y Estadio 0). (Ruggiero)

Tabla 1. Estadios de la Osteonecrosis maxilar.

Estadios de osteonecrosis de los maxilares	
Estadio 0	Sin exposición de hueso o sin dolor
Estadio 1	Hueso expuesto, sin dolor y sin infección.
Estadio 2	Hueso expuesto, con infección y dolor
Estadio 3	Fractura patológica, gran cantidad de hueso necrótico, sin respuesta ante antibióticos

(Carlos Rivas Bejar, 2017).

8.7. Estudios de diagnóstico:

Estudio Histopatológico: Es aconsejable tomar una biopsia si tenemos dudas diagnósticas de que la exposición ósea sea una metástasis ósea o un mieloma múltiple. El resultado más habitual en los estudios histopatológicos de la patología es el de osteomielitis crónica con zonas de secuestro y frecuente infección por *Actinomyces* (T Hansen), (Parroquia P. Zedghizadeh).

Estudios de imagen: Aunque la ortopantomografía puede no aportar información en estadios precoces de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos, se debe realizar sistemáticamente a todo paciente. Los principales signos radiológicos que podemos encontrar en las Ortopantomografías son:

Esclerosis de la lámina dura.

- Ensanchamiento del ligamento periodontal.
- Osteólisis ósea con o sin presencia de un sequestro óseo.
- Osteoesclerosis.
- Retrasos en la cicatrización de los alveolos post exodoncia (Esobedo, 2018).

Si queremos más fiabilidad para valorar la extensión y la presencia de sequestros en un paciente con osteonecrosis relacionada a medicamentos es recomendable la realización de una Tomografía Computarizada, ya que nos permite:

1. Delimitar con mayor precisión la extensión de la lesión.
2. Identificar áreas de osteonecrosis no visibles en otro tipo de exámenes radiográficos.
3. Algunos autores sugieren que la tomografía axial computarizada podría identificar lesiones precursoras de la osteonecrosis relacionada con medicamentos (Cherry L Stilo).

Otras pruebas de imagen útiles, pero menos frecuentes, son la Resonancia Magnética (RM), más sensible para detectar osteomielitis en el tejido óseo que la radiología convencional, y las gammagrafías con Tecnecio y el PET--CT, útiles para valorar zonas de hipercaptación en los maxilares compatibles con osteonecrosis de los maxilares relacionada a medicamentos (Ruggiero).

8.8. Factores desencadenantes de osteonecrosis por medicamentos.

Los factores de riesgo que se relacionan con la presentación de una osteonecrosis relacionada a medicamentos pueden simplificarse de la siguiente manera:

1. Factores de riesgo relacionados con el medicamento.
2. Factores de riesgo locales.
3. Otros factores de riesgo (genéticos, demográficos, entre otros.). (Ruggiero).

8.9. Factores de riesgo relacionados con el medicamento:

Para explicar este apartado tenemos que aclarar que el riesgo va a depender de tres variables muy definidas:

1. Tipo de medicamento que esté tomando el paciente
2. Indicación médica del fármaco (patología oncológica o patologías no oncológicas como la osteoporosis). (Esobedo, 2018).

8.10. Factores de riesgo desencadenantes.

1. Procedimientos invasivos y Cirugía Dentoalveolar. Este tipo de procedimientos hacen referencia a las extracciones dentales, cirugías de implantología y periodoncia, para las cuales el riesgo de desarrollar una osteonecrosis de los maxilares, en los pacientes que están siendo tratados con Antirresortivos varía dependiendo de la vía de administración, ya que la vía oral el riesgo es un 0,5% frente al 1,6- 14,8% de la vía intravenosa. Cualquier procedimiento de cirugía oral que implique un incremento del remodelado óseo de la cresta alveolar puede ser el factor desencadenante de una osteonecrosis de los maxilares. (Ruggiero)

2. Accidentes anatómicos locales. La literatura describe que las osteonecrosis de los maxilares por medicamentos son más frecuentes en la mandíbula que en el maxilar con una relación 2:1 y en los territorios que están cubiertos por una fina capa de mucosa (Ruggiero).

3. Patología oral concomitante: Los pacientes oncológicos que están recibiendo Antirresortivos intravenosos y que presentan patologías orales inflamatorias activas (abscesos dentales o enfermedad periodontal) tienen un riesgo 7 veces mayor de desarrollar osteonecrosis de los maxilares (Ruggiero).

4. Factores Protésicos: Para varios autores como Kyrgidis et al (A, 2011). El uso de prótesis removibles es el principal factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares por medicamentos. Además, se ha demostrado que la frecuencia de osteonecrosis de los maxilares en pacientes oncológicos es el doble en pacientes portadores de prótesis dentales removibles, y que se desarrollan en estos pacientes se desarrollan antes (menor número de dosis) y con una peor evolución. El trauma que las prótesis completas y parciales removibles ejercen sobre la mucosa oral, especialmente en los territorios mandibulares posteriores es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares por medicamentos, por ello, se recomiendan revisiones y ajustes periódicos de las mismas. (Esobedo, 2018).

Higiene Oral: Un bajo estatus de higiene oral afecta al desarrollo y pronóstico de las osteonecrosis de los maxilares, tanto en pacientes en portadores de prótesis dentales convencionales, como en pacientes con prótesis implanto soportadas. (Esobedo, 2018)

Capítulo IV

9. Metodología

9.1. Diseño de la investigación

El presente estudio tiene una modalidad de diseño de investigación de tipo revisión sistemática de la literatura, realizando un análisis documental de tipo cualitativo en estudios realizados, utilizando los datos relevantes obtenidos por otros investigadores, donde se estudiará la evidencia disponible, se abordará lo referente a la asociación entre los antirresortivos y efectos adversos que se generan en cirugía oral y pacientes con enfermedad periodontal.

9.2. Pregunta “PICOT”.

Tabla 2. Esquema PICOT para estructuración de la investigación.

P oblación	Pacientes con tratamiento de antirresortivos reporte de casos.
I ntervención	Efetos adversos en pacientes con enfermedad periodontal.
C ontrol	Efectos adversos de los antirresortivos en cirugía oral.
O resultado	Efectos adversos de los antirresortivos en cirugía oral y en pacientes con enfermedad periodontal.
T iempo	Casos clínicos indexados reportados en los últimos 7 años.

Tabla 3. Preguntas PICOT

N°	Preguntas
1	¿Es considerada la enfermedad periodontal como factor desencadenante de osteonecrosis de los maxilares en pacientes con tratamiento de antirresortivos?
2	¿en qué procedimientos hay más incidencia de efectos adversos de los antirresortivos?
3	¿Cuál es el efecto adverso del tratamiento farmacológico con antirresortivos más frecuente en cavidad oral?
4	¿Cómo se puede evitar la aparición de estos efectos adversos en pacientes que reciben esta medicación?
5	¿Según los estudios estos efectos adversos predominaran más en el género femenino ya que tienen tendencia a usar antirresortivos?

9.3. Recolección de la información

La selección de los artículos se llevó a cabo de acuerdo a la relevancia, pertinencia de los artículos, se tuvo en cuenta que estos pertenecieran a fuentes de información indexada y actualizada, junto con revisión en detalle de su título, resumen, resultados. Recolección, identificación y determinación de información encontrada sobre los efectos adversos de los antirresortivos en cirugía oral y enfermedad periodontal, teniendo en cuenta estudios de bases de datos indexadas como ProQuest, Mediagraphic, Scielo, Google académico, tesis doctorales que tuvieran información sobre el tema de interés, líneas de investigación, y diferentes páginas web de organismos e instituciones que pueda servir de apoyo.

Los términos empleados para la búsqueda fueron en su totalidad descriptores en ciencias de la salud, Dees-MeSH con operadores booleanos and/or/not, en sus combinaciones:

- bisphosphonates/ bifosfonatos / bifosfonatos
- oral sugery/ cirugía oral / cirugía oral/
- Efectos adversos/ adverse effects/ efeitos adversos
- Enfermedad periodontal/ periodotal disease/ doençaia periodontal

9.4. Criterios de inclusión y exclusión

9.4.1. Criterios de inclusión.

Para seleccionar qué documentos forman parte de esta revisión sistemática de literatura, se establecen una serie de criterios referentes tanto al documento (idioma, año de publicación), estudios que se encuentren en los años 2010 a 2020 donde se considere contesten a la pregunta de estudio, en idiomas inglés, portugués y español. los casos reportados no anteriores a 7 años del año actual, información de las fuentes establecidas e indexadas.

9.4.2. Criterios de exclusión.

Información que no tenga soporte científico, estudios realizados en animales, reporte de casos anteriores al año 2013, estudios que no sean indexados, investigaciones donde se incluyan animales, artículos o tesis en idiomas diferentes de inglés, español y portugués.

9.5. Selección de estudios

Al menos dos investigadores identificaron y seleccionaron de manera independiente los artículos pertinentes en las búsquedas electrónicas, para crear un conjunto de estudios importantes. Al tener los artículos completos se evaluó el cumplimiento de las preguntas PICOT y excluir los artículos que no cumplieron los criterios de inclusión.

9.6. Análisis de datos.

Se reviso mediante un fichaje Excel: Autor principal, colaboradores, país, títulos, años, tipo de estudio, URL, resultados y conclusiones del artículo, conclusión propia, para que parte del trabajo sirvió el documento, base de datos, revista, palabras claves de la búsqueda y parte del contenido de cada uno de los documentos adquiridos y con base en los criterios se seleccionaron únicamente artículos que permitan desarrollar la orientación del trabajo.

9.7. Aspectos y consideraciones éticas

Este trabajo de grado, por tratarse de recolección de información, en el cual no se realizará ninguna intervención de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales está clasificado en la categoría de sin riesgo, según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud de la república de Colombia.

Para referenciar la información se utilizarán citas bibliográficas correctamente mencionadas y escritas de acuerdo a las normas APA sexta edición.

9.8. Resultados esperados:

Encontrar información pertinente sobre efectos adversos de los antirresortivos en pacientes con enfermedad periodontal, evaluar si la enfermedad periodontal está clasificada como un factor desencadenante de efectos adversos en pacientes que reciben medicación con antirresortivos, también Identificar en qué casos hay más incidencia de efectos adversos por consumo de antirresortivos teniendo como principales factores procedimientos

de cirugía oral y pacientes con enfermedad periodontal. Obtener información fructífera de la comparación de resultados de diferentes estudios, que nos lleve a tener en cuenta diferentes métodos para la prevención de causar alguna alteración negativa al momento de intervenir este tipo de pacientes. También se espera obtener información relevante de la comparación resultados de los reportes de casos para tener una visión más integral de cómo proceder con estos pacientes cuales son las repercusiones orales más desfavorables.

Palabras clave

- bisphosphonates/ bifosfonatos / bifosfonatos
- oral surgery/ cirugía oral / cirugía oral/
- Efectos adversos/ adverse effects/ efeitos adversos
- Enfermedad periodontal/ periodontal disease/ doença periodontal

Capítulo V

10. Resultados

- Diversos autores encontraron que la localización más frecuente de la osteonecrosis maxilar por bifosfonatos es en el maxilar inferior en un 65%. Con menor frecuencia del 26% en el maxilar superior siendo más afectada la región posterior, es posible que afecte ambos maxilares simultáneamente en un 9%. (Carlos Rivas Bejar, 2017)

- En la interpretación de los casos reportados se hizo el análisis de la relación de la enfermedad periodontal como factor precipitante para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares y se encontró que en más de 11 de los casos estudiados los pacientes que presentaban osteonecrosis de los maxilares asociada a uso de antirresortivos, no había infiltración de células malignas o neoplásicas, se encontró una infiltración de bacterias del género *Actinomyces* las cuales también están presentes en patologías orales como la enfermedad periodontal. (J Alberto Arranz Caso) (Russo.).

- Conforme a la interpretación de diversos estudios (Carlos Rivas Bejar, 2017), (JW Hong). Se evidencio que la prevalencia de la osteonecrosis relacionada con la toma de bifosfonatos orales es baja (entre 0.01% y 0.06%), mientras que la incidencia de la osteonecrosis maxilar en pacientes con enfermedades malignas recibiendo bifosfonatos intravenosos es más alta (3 a 6%). De acuerdo a la mayoría de los autores entre un 50 y 60% de todos los casos de osteonecrosis de los maxilares ocurren después de una extracción dental.

- Los pacientes oncológicos que están recibiendo Antirresortivos intravenosos y que presentan patologías orales inflamatorias activas (abscesos dentales o enfermedad periodontal) tienen un riesgo 7 veces mayor de desarrollar osteonecrosis de los maxilares. (Esobedo, 2018)

- La infección e inflamación son factores de riesgo locales que están implicados en la patogénesis de la osteonecrosis maxilar. Ambos están presentes en la enfermedad

periodontal, por lo que sería plausible que ésta tenga relación en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares. (Colin R Dusant)

- Los autores señalan que la enfermedad periodontal severa y las cirugías orales fueron las únicas variables dentales que muestran una asociación significativa con el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares. (Bermudez, 2017)
- Existen investigaciones como (MD), que fracasan en identificar a la enfermedad periodontal como factor de riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares. (Daniela Carmagnola)

10.1. Interpretación de resultados.

La infección e inflamación se consideran como factores de riesgo implicados en la patogénesis de la osteonecrosis maxilar, ambos están presentes en la enfermedad periodontal por lo que sería coherente considerar su relación con el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares.

El género femenino se ve afectado por enfermedades óseas como la osteoporosis por ende son más propensas a tener un manejo farmacológico con antirresortivos, teniendo un riesgo más alto de presentar efectos adversos por diferentes factores.

Debido al efecto que causan los antirresortivos en los osteoclastos y en general sobre el metabolismo óseo, cualquier procedimiento que requiera de remodelación ósea como la cirugía oral tendrá un riesgo muy alto de desencadenar osteonecrosis de los maxilares.

Los antirresortivos intravenosos o de nueva generación presentan un efecto más potente debido a las moléculas de nitrógeno que poseen en su estructura, por lo tanto, hace que las células osteoclásticas incorporen más el medicamento y el metabolismo óseo se vea más afectado debido a esto los antirresortivos intravenosos presentan más efectos adversos que los antirresortivos por vía oral.

Los antirresortivos tienen muchos beneficios, como el tratamiento de diversas enfermedades óseas, por ejemplo; mieloma múltiple, osteoporosis y cáncer. pero también tienen efectos adversos en la cavidad oral como la osteonecrosis mandibular siendo este su efecto adverso más común a nivel oral, la cual causa muerte ósea del área afectada o tratada, ocasionada frecuentemente después de tratamientos que involucren manipulación del hueso mandibular o maxilar como extracciones dentales, colocación de implantes, cirugías periodontales o cirugías maxilofaciales.

Capítulo VI

Conclusiones y recomendaciones

10.2. Conclusiones.

El tratamiento farmacológico con antirresortivos está relacionado con el desarrollo de efectos adversos como la osteonecrosis maxilar en procedimientos invasivos como la cirugía oral

Después de interpretar toda la información contenida en diferentes estudios utilizados para la presente revisión sistemática, se encontró que la mayoría de pacientes que son tratados con antirresortivos y tienen que ser intervenidos quirúrgicamente desarrollan osteonecrosis maxilar en un porcentaje mayor que los pacientes con el mismo tratamiento farmacológico que presentan enfermedad periodontal.

El efecto adverso más común y relevante de los antirresortivos en cavidad oral es la osteonecrosis de los maxilares, siendo el maxilar superior el lugar de aparición más frecuente.

El género más afectado es el género femenino en comparación del masculino ya que las mujeres son más propensas a padecer enfermedades Oseas como la osteoporosis y patologías como el cáncer de seno, por ende, deben recibir tratamiento farmacológico con antirresortivos vía oral o intravenosa.

Hay una gran diversidad y controversia en cuanto a la enfermedad periodontal como factor de riesgo de la osteonecrosis maxilar (Bermudez, 2017), lo que hace necesarios más

estudios de casos con control y seguimiento exhaustivo para reafirmar dicha teoría. (Kos, 2014)

10.3. Recomendaciones

No se encuentran muchos estudios que investiguen acerca de la relación existente entre la enfermedad periodontal como factor de riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares, se hacen necesarios más estudios con un mayor número de pacientes y un riguroso seguimiento en el tiempo, para poder esclarecer de este modo si es la enfermedad periodontal un factor precipitante para el desarrollo de dicho efecto adverso.

Los casos de pacientes con tratamiento farmacológico de antirresortivos va en aumento debido a las múltiples patologías que se tratan con los mismos, por ende se hace indispensable tomar una anamnesis a detalle de cada paciente y el conocimiento de los odontólogos de las repercusiones que estos provocan a nivel oral, para así saber cómo proceder en estos casos y evitar causar problemas severos.

Referencias bibliográficas.

- 1.(Ana Graciela Puebla Mor, 2016)
- . 2.Calvo-Catalá J, Campos-Fernández C, García-Borrás JJ, Román-Ivorra J, Rosas Gómez de Salazar J. Riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos. Rev Sociedad Val Reuma. 2009; 3 (2): 37-42.

3. Anguiano, J. L. C., Alvarado, J. C. R., Gayosso, N. V. L., & Pancardo, D. C. T. (2018). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws (BIOJ): literature review and analysis of eight cases. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial*, 14(2), 89-98.
4. Barreira ME. Antirresortivos. *Ortho-tips*. 2010;6(1):63-72.
5. Bejarano, E. B. B., Bejarano, M. B., Lagares, D. T., & Pérez, J. L. G. Is periodontal disease a risk factor of maxillary chemical osteonecrosis associated with bisphosphonates?
6. Bras, J., De Jonge, H. K. T., & Van Merkesteyn, J. P. R. (1990). Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *American journal of otolaryngology*, 11(4), 244-250.
7. Calvo-Pita, C. (2009). Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria posmenopáusica. *Guía Farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares*.
8. Carmona, E. C., Flores, A. G., Santamaría, E. L., Olea, A. H., & Lozano, M. P. R. (2013). Systematic literature review of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 9(3), 172-177.
9. Caso, J. A. A., Ballester, E. F., Pombe, S. N., Pizarro, V. L.,
10. Coello-Suanzes, J. A. (2014). Análisis de eficacia de un protocolo odontológico en la prevención de osteonecrosis maxilar secundaria al uso de ácido zoledrónico en pacientes oncológicos (Doctoral dissertation, Universidad de Sevilla).
11. Diaz-Reverand, S. A., Naval-Gíaz, L., Muñoz-Guerra, M. F., Sastre-Pérez, J., Rodríguez-Campo, F. J., & Gil-Diez, J. L. (2018). Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 40(3), 104-111.
12. Diz, P., López-Cedrún, J. L., Arenaz, J., & Scully, C. (2012). Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *The Journal of the American Dental Association*, 143(9), 981-984.
13. Dominguez-Mompello, J. L., & Lozano, A. R. (2012). Osteonecrosis maxilar asociada a bisfosfonatos e infección por *Actinomyces*. *Medicina Clínica*, 139(15), 676-680.
14. Dunford, J. E., Thompson, K., Coxon, F. P., Luckman, S. P., Hahn, F. M., Poulter, C. D., ... & Rogers, M. J. (2001). Structure-activity relationships for inhibition of

- farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296(2), 235-242.
15. Escobedo Martínez, M. F. (2018). El paciente tratado con bifosfonatos. Conocimiento y repercusión en el ámbito odontológico de Asturias.
16. Estilo, C. L., Van Poznak, C. H., Williams, T., Bohle, G. C., Lwin, P. T., Zhou, Q., ... & Fournier, M. (2008). Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy.
17. Fleisch H, Russell RGG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969; 165 (899): 1262-1264
18. González Jiménez, E., Álvarez Ferre, J., & Aguilar Cordero, M. J. (2011). Osteonecrosis mandibular y maxilar secundaria a bifosfonatos: presentación de tres nuevos casos. *International Journal of Morphology*, 29(3), 1022-1027.
19. Hansen, T., Kunkel, M., Weber, A., & James Kirkpatrick, C. (2006). Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *Journal of oral pathology & medicine*, 35(3), 155-160.
20. Hong, J. W., Nam, W., Cha, I. H., Chung, S. W., Choi, H. S., Kim, K. M., ... & Lim, S. K. (2010). Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia. *Osteoporosis International*, 21(5), 847-853.
21. Kaplan, I., Anavi, K., Anavi, Y., Calderon, S., Schwartz-Arad, D., Teicher, S., & Hirshberg, A. (2009). The clinical spectrum of Actinomyces-associated lesions of the oral mucosa and jawbones: correlations with histomorphometric analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 108(5), 738-746.
22. Kyrgidis, A., & Toulis, K. A. (2011). Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis international*, 22(1), 369-370.
23. Lobo, E. D., Hansen, R. J., & Balthasar, J. P. (2004). Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of pharmaceutical sciences*, 93(11), 2645-2668.

24. Magaña, F. G., Rodríguez, E. P., López, S. U., Aguilar, M. D., & Meléndez, K. M. (2015). Treatment of osteonecrosis of the jaw. Clinical cases and literature review. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial*, 11(3), 100-109.
25. Mavrokokki, T., Cheng, A., Stein, B., & Goss, A. (2007). Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(3), 415-423.
26. Morote, J., & Planas, J. (2011). Loss of bone mass in patients with prostate cancer subjected to androgenic deprivation. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 35(4), 232-239.
27. Naik, N. H., & Russo, T. A. (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces. *Clinical Infectious Diseases*, 49(11), 1729-1732.
28. Otto, S., Hafner, S., Mast, G., Tischer, T., Volkmer, E., Schieker, M., ... & Pautke, C. (2010). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(5), 1158-1161.
29. Padilla RM y cols. Osteonecrosis de los maxilares por ingesta de antirresortivos *Rev Mex Periodontol* 2016; VII (3): 93-96.
30. Papapetrou, P. D. (2009). Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones*, 8(2), 96-110.
31. Pelaz, A. (2013). Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos en el principado de asturias. Caracterización clínica y evolutiva. Diagnóstico por la imagen, análisis densitométrico y microtomografía computarizada (Doctoral dissertation, Universidad de Oviedo).
32. Pollock, R. A., Brown Jr, T. W., & Rubin, D. M. (2015). "Phossy Jaw" and "Bis-phossy Jaw" of the 19th and the 21st Centuries: The Diuturnity of John Walker and the Friction Match. *Craniomaxillofacial trauma & reconstruction*, 8(3), 262-270.
33. Prado Bernal, N. Y., Carrasco, E. E., & Prado Bernal, J. A. (2011). Manejo estomatológico del pacie en terapia con bifosfonatos Una Guía de Manejo para el profesional de la salud. *Revista aDM*, 68(1).
34. Rivas Bejar, C., & Cedillo Félix, V. M. (2017). Protocolo clínico de pacientes con historia de uso de bifosfonatos. *Revista ADM*, 74(5).

35. Rubegni, P., & Fimiani, M. (2006). Bisphosphonate-associated contact stomatitis. *New England Journal of Medicine*, 355(22), e25.
36. Sedghizadeh, PP, Kumar, SK, Gorur, A., Schaudinn, C., Shuler, CF y Costerton, JW (2009). Biopelículas microbianas en la osteomielitis de la mandíbula y la osteonecrosis de la mandíbula secundaria a la terapia con bisfosfonatos. *The Journal of the American Dental Association* , 140 (10), 1259-1265.
37. Senel, F. C., Duman, M. K., Muci, E., Cankaya, M., Pampu, A. A., Ersoz, S., & Gunhan, O. (2010). Jaw bone changes in rats after treatment with zoledronate and pamidronate. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 109(3), 385-391.
38. Silverman, S. L. (2008). Paget disease of bone: therapeutic options. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 14(5), 299-305.
39. P. Effects of bisphosphonates for osteoporosis on oral health. *Dental Nursing*. 2014; 10 (5): 270-273
40. Takayanagi, H., Sato, K., Takaoka, A., & Taniguchi, T. (2005). Interplay between interferon and other cytokine systems in bone metabolism. *Immunological reviews*, 208(1), 181-193.
41. Vidal, M. A., Medina, C., & Torres, L. M. (2011). Seguridad de los bifosfonatos. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 18(1), 43-55.
42. Weeda, J. L. (2009). Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a review and update. *The Journal of the Tennessee Dental Association*, 89(2), 16-9.
43. Woo, S. B., Hellstein, J. W., & Kalmar, J. R. (2006). Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of internal medicine*, 144(10), 753-761.

Apéndice.

Apéndice 1.

cuadro 4. Consolidación principal de los artículos revisados.

Nº	Autor principal	Colaboradores	Año	Revista	URL	País	Título	Tipo de estudio	Base de datos	Fecha
1	Eduardo Barreira Mercado	ninguno	2010	medigraphic	https://www.medigraphic.com/pdfs/orthotips/ot-2010/ot101i.pdf	México	antirresortivos	informe	medigraphic	20/07/2019
2	Dra. María Teresa Yuste Pérez		2018	medigraphic	https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/59842/1/Mar%c3%ada%20Teresa%20Yuste%20P%c3%a9rez%20Tesis%20Doctoral.pdf	España	Reacciones Adversas Musculoesqueléticas a Bifosfonatos	observacional descriptivo y analítico, estudio caso no caso.	Medigraphic	27/07/2019
3	Eugenio Chamizo Carmona	, Adela Gallego Flores ^a , Estíbaliz Loza Santamaría ^b , Aurora Herrero Olea ^c , María Piedad Rosario Lozano ^b		clinica reumatologica	https://www.reumatologiaclinica.org/en-systematic-literature-review-biphosphonates-osteonecrosis-articulo-S2173574312001293	España	Revisión sistemática de la literatura sobre bifosfonatos y osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis	revisión sistemática	reumatología clínica	12/08/2019

4	Susan A.	Diaz-Reverand1 , Luis Naval-Gíaz1 , Mario F. Muñoz-Guerra1 , Jesús Sastre-Pérez1 , Francisco J. Rodríguez-Campo1 , José L. Gil-Diez1	2017	Scielo	ielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582018000300104	españa	Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos	reporte de casos	Scielo	15/08/2019
5	Emilio González Jiménez	Judit Álvarez Ferre & María José Aguilar Cordero	2011	Scielo	https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022011000300061	España	Osteonecrosis Mandibular y Maxilar Secundaria a Bifosfonatos. Presentación de Tres Nuevos Casos	reporte de casos	Scielo	10/10/2010
6	Miguel Padilla Rosas	Ana Graciela Puebla Mora, Cecilia Roles Gómez.	2016	medigraphic	https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp163d.pdf	Mexico	Osteonecrosis de los maxilares por ingesta de antirresortivos. Revisión de la literatura	revisión sistemática	Medigraphic	21/10/2019
7	Matias Ferran Escobedo Martínez	ninguno	2018	Medigraphic	http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/46889/1/TD_MatiasFerranEscobedoMartinez.pdf	España	el paciente tratado con bifosfonatos conocimiento y repercusión en el ambiente odontológico	Tesis doctoral	Medigraphic	12/10/2019
8	Alejandro Pelaz García	ninguno	2013	Dialnet	https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=113114	España	Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos en el principado de Asturias. Caracterización clínica y evolutiva. Diagnóstico por la imagen, análisis densitométrico y microtomografía computarizada	analítico observacional de carácter prospectivo.	Google académico	15/10/2019
13	Fernando Gonzalez	Eric Partida Rodríguez, Sergio Utrera López, Marlen Díaz Aguilar, Karina Medrano Meléndez	2015	Medigraphic	https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872006000900011&script=sci_arttext	México	Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares.	reporte de caso	Medigraphic	02-03-2015

cuadro 5. Consolidación principal de los artículos revisados.

14	Mavrokokki	ninguno	2017	science direct	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027823910601963X	Australia	frecuencia de la osteonecrosis de las mandíbulas asociada a bifosfonatos en Australia	Descriptivo	google académico	07-06-2017
15	Pollock	Brown Jr, T. W., & Rubin, D. M.	2015	Sagepub	https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1055/s-0035-1558452#	EE.UU.	"Phosy Jaw" y "Bis-Phosy Jaw" de los siglos XIX y XXI: la diuturnidad de John Walker y la fricción	Revisión sistemática	google académico	04-09-2015
16	Calvo catala	, Cristina Campos Fernández, J. J. García Borrás, José Andrés Román Iyorra, José Carlos Rosas Gómez de Salazar	2009	Dialnet	https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3121012	España	Riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos	Estudios de cohorte	google académico	07-0-2009
17	BARPETROU		2009	springer	https://link.springer.com/article/10.14310/horm.2002.1226	Rusia	Eventos adversos asociados a bifosfonatos	reporte de caso	google académico	20-08-2009
18	Stewart P		2014	Science direct	https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00009	Estados Unidos	Revisión sistemática: bifosfonatos y osteonecrosis de las mandíbulas	reporte de caso	google académico	06-14-2014
19	Lobo ED	Tony Mavrokokki, BDS Andrew Cheng BDS Brien Stein	2004	Science direct	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027823910601963X	Australia	Naturaleza y frecuencia de la osteonecrosis de las mandíbulas asociada	reporte de caso	google académico	09-04-2004

20	Lopez-Cedron	ninguno	2012	Science direct	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002817714618316	España	Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con el denosumab	reporte de caso	google académico	23-08-2012
21	Kyrgidis	ninguno	2011	Sage journals	https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1055/s-0035-1558452	Estados unidos	Traumatismo craneomaxilofacial y reconstrucción	Revisión sistemática	google académico	29-08-2011
22	Takavanagi	Akinori Takaoka, Tadatsugu Taniguchi	2005	Immunological reviews	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0105-2896.2005.00337.x	Asia	Interacción entre el interferón y otros sistemas de citocinas en el metabolismo óseo	reporte de caso	google académico	30-07-2005
23	Dunford	James E. Dunford, Keith Thompson, Fraser P. Coxon, Steven P. Luckman, Frederick M. Hahn, C. Dale Poulter, Frank H. Ebstein y Michael J. Rogers	2001	Aspet	https://ipet.aspetjournals.org/content/296/2/235.short	Estados unidos	Relaciones estructura-actividad para la inhibición de la formación de difosfato sintasa in vitro y la inhibición de la resorción ósea in vivo por bifosfonatos que contienen nitrógeno	reporte de caso	google académico	20-04-2001
24	Hellstein		2006	Annals of internal medicine	https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00009	Estados unidos	Revisión sistemática: bifosfonatos y osteonecrosis de las mandíbulas	reporte de caso	google académico	30-10-2006
26	Jamarate	J. Planas	2011	Science direct	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210480611000490		Artículo de revisión Pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata sometidos a privación androgénica Pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata sometidos a privación androgénica	reporte de caso	sciencedirect	9/12-2011
27	Braz	De jonge, van merkestevu	2006	science direct	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196070990900849	Rusia	Osteorradionecrosis de la mandíbula: patogenia	revisión sistemática	google académico	1/08-2006
28	Bubbeni		2006	the new england journal of medicine	https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc054413	Estados unidos	Bisphosphonate-Associated Contact Stomatitis		journal of medicine	10-09-2006
29	Silverman	ninguno	2008	Clinical rheumatology	https://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/2008/10000/Paget_Disease_of_Bone_Therapeutic_Options.13.aspx	Estados unidos	Enfermedad ósea de Paget, opciones terapéuticas	revisión sistemática	google académico	7-06-2006
30	Bejarano	Lagares-Paraz	2009	science direct	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079210409007732	España	Cambios en el hueso de la mandíbula en ratas después del tratamiento con zoledronato y	revisión sistemática	sciencedirect	10-07-2005

Cuadro Strobe modificado.

Columna12	sección del artículo3	parámetro que se evalúa 4	Columna45	Artículo11	Artículo12	Artículo13	Artículo14	Artículo15	Artículo16	Artículo17
Punto	Título		Reporte de caso.	Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Presentación de caso clínico	Presentación inusual de osteonecrosis maxilar con invasión a seno. Caso clínico	Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares. - reporte de un caso.	Naturaleza y frecuencia de la osteonecrosis de las mandíbulas asociada a bifosfonatos en	Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con el denosumab- Reporte	Cambios en el hueso de la mandíbula en ratas después del tratamiento con	Osteonecrosis Mandibular y Maxilar Secundaria a Bifosfonatos.
1	Título y resumen		Indica en el título o resumen, el diseño del estudio con un término habitual	1	1	1	1	1	1	1
			Proporciona en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo hecho y encontrado	1	1	1	1	1	1	1
2	Introducción	Fundamentos	Explica las razones y el fundamento científico de la investigación	1	1	1	1	1	1	1
3		Objetivos	Indica los objetivos específicos	1	1	1	1	1	1	1
4	Métodos	Diseño de estudio	Presenta al principio del documento los elementos claves del diseño de estudio	1	1	1	1	1	1	1
5		Contexto	Describe el mapa, lugares y fechas relevantes, incluyendo detalladamente las características del caso, exposición, seguimiento y recogida de datos características del cas y otros datos relevantes	1	1	1	1	2	2	1
7		manejo del caso	describe claramente el caso y el manejo abordado, imágenes clínicas para identificar el caso en todos los aspectos, características clínicas de la lesión, progresión, causa, características etc.	1	1	1	1	1	1	1

Columna12	sección del artículo33	parámetro que se evalúa 44	Columna455	Artículo 18	Artículo 19	Artículo 20	Artículo 21	Artículo 22	Artículo 23	Artículo 24
Columna12	sección del artículo3	parámetro que se evalúa 4	Columna45	o de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estado clínico: análisis de 19 casos	Efectos adversos asociados a bifosfonatos- Reporte de casos.	Interruccion entre el implante y otros sitios de citomas en el metabolismo óseo	Side effects of drugs on the oral cavity	Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Presentación de caso clínico	Osteonecrosis of the jaw associated with denosumab in a patient with osteoporosis	Osteonecrosis mandibular secundaria al uso de bifosfonatos: reporte de un caso.
Punto	Título		Reporte de caso.	1	1	1	1	1	1	1
1	Título y resumen		Indica en el título o resumen, el diseño del estudio con un término habitual	1	1	1	1	1	1	1

Apéndice 3.

Formato de asesorías temáticas.

REGISTRO DE ACTIVIDADES DE ESTUDIANTES CON LOS ASESORES			
Nombre de trabajo:			
COASESOR TEMATICO: JORGE ORLANDO CUELLAR MANCILLA			
NOMBRE DE EL ESTUDIANTE (8): Angie Melica Vargas Ariles.			
FECHA	ACTIVIDAD	FIRMA DOCENTE	FIRMA ESTUDIANTE
04septiembre-2020.	Asesoría de presentación del trabajo meet.google.com/cyr-znch-jop		
Miércoles-09-septiembre2020	Correcciones meet.google.com/ofc-uvzn-fmz		
Sábado-19-2020.	Revisión meet.google.com/zxy-crde-hmw		
Lunes 12 septiembre2020	Correcciones meet.google.com/zxy-crde-hmw		

Apéndice 4.

Ibagué-Tolima (22-05-2020)

Angie Melisa Vargas

Estudiante de odontología.

Cordial saludo.

Medio de la presente me dirijo a usted para notificar la aceptación de su solicitud para brindar asesoría temática en trabajo de grado II "Efectos adversos de los Antirresortivos en cirugía oral: revisión sistemática de la literatura en las base de datos UAN, Scielo, Medieagaphic. 2019 – 2020" llevado a cabo por la estudiante Angie Melisa Vargas de noveno semestre.



JIMMY DANIEL DIAZ GUZMAN

ODONTOLOGO – PERIODONCISTA.

Apéndice 5.

Ibagué, 05 de noviembre del 2019

Doctores
COMITÉ TRABAJO DE GRADO.
Facultad de odontología
Sede Ibagué
Universidad Antonio Nariño
La ciudad

Asunto: carta de visto bueno de asesor temático para registro de anteproyecto ante el CTG

Reciban un cordial saludo y el deseo de éxitos en sus labores.

La presente es para informar que la propuesta TITULADA “EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIRRESORTIVOS EN CIRUGÍA ORAL: REVISIÓN DE LA LITERATURA Y SISTEMÁTICA EN LA BASE DE DATOS UAN, SCIELO, MEDIEAGRAPHIC. 2019 – 20202” a cargo de las estudiantes Angie melisa Vargas arias y Lina Paola valencia alape, se le realizó la revisión del documento y cumple con los lineamientos metodológicos para su registro como anteproyecto de trabajo de grado.

Sin otro particular, agradezco de antemano su evaluación y queda a consideración para la aprobación definitiva.

Universitariamente



Jimmy Daniel Diaz.
Asesor temático
Trabajo de grado I
Facultad de odontología
Universidad Antonio Nariño
Sede Ibagué.

Apéndice 6.

Ibague-04 de noviembre de 2019.

Doctores

COMITÉ TRABAJO DE GRADO.

Facultad de odontología.

Sede-Ibagué.

Universidad Antonio Nariño.

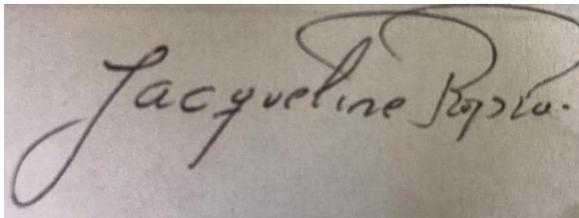
Asunto: Carta de visto bueno de asesor metodológico para registrar ante proyecto ante el CTG.

Reciban un cordial saludo y deseo de éxito en sus labores.

L a presente es para informar la propuesta titulada "Efectos adversos de los antirresortivos en cirugía oral: revisión sistemática en las bases de datos UAN, Scielo, Mediagraphic. 2019-2020". A cargo de la estudiante Angie Melisa Vargas Arias, se le realizó una revisión al documento y cumple con todos los lineamientos metodológicos para su registro como anteproyecto de trabajo de grado.

Sin otro particular, agradezco de antemano su evaluación y queda a consideración para la aprobación definitiva.

Universitariamente:

A photograph of a handwritten signature in black ink on a light-colored surface. The signature reads "Jacqueline Roys Rubio" in a cursive script.

Jacqueline Roys Rubio.
Docente Catedrática.
Trabajo de grado I
Facultad de odontología
Universidad Antonio Nariño.
Sede Ibagué.



Título

Efectos adversos del tratamiento farmacológico con Antirresortivos en cirugía oral vs enfermedad periodontal: Revisión sistemática de la literatura.

Adverse effects of pharmacological treatment with anti-resortive drugs in oral surgery vs. Periodontal disease: systematic review of the literature.

Palabras claves

Antirresortivos
Efectos adversos
Cirugía oral
Enfermedad periodontal

Keywords

Anti-resortive.
Adverse effects
Oral surgery
Periodontal disease.

Roys-Rubio¹., Cuellar-Mancilla J.O.F.², Tiziana-Laura.³, Vargas-Arias A-M⁴.

Mio98@outlook.es

Antecedentes.

Los bifosfonatos son medicamentos utilizados para prevenir la pérdida de la masa ósea, cuidado de enfermedades óseas malignas que involucran hueso (mieloma múltiple, hipercalcemia), metástasis ósea por cáncer (próstata, mama, pulmonar y renal) y enfermedades óseas no malignas (osteoporosis, enfermedad de Paget) (Carlos Rivas Bejar, 2017). Los bifosfonatos son químicos análogos sintéticos al pirofosfato, se acumulan en zonas de formación de hueso convirtiéndolas más resistentes a la destrucción ósea por los osteoclastos y regulando la transformación de osteoblastos a osteoclastos. Además, promueven la apoptosis osteoclástica y tienen acción antitumoral reduciendo la angiogénesis, no se metabolizan y esto ocasiona que se mantengan altas concentraciones en el hueso por un periodo largo inactivando a los osteoclastos. (JL wenda).

Estos medicamentos tienen muchos beneficios, pero también tienen efectos adversos en la cavidad oral como la osteonecrosis mandibular (ONM), la cual causa muerte ósea del área afectada o tratada, ocasionada frecuentemente después de tratamientos que involucren manipulación del hueso mandibular o maxilar como extracciones dentales, colocación de implantes, cirugías periodontales o cirugías maxilofaciales. (Carlos Rivas Bejar, 2017). La enfermedad periodontal puede definirse como una infección inducida por un

complejo bacteriano caracterizado por una respuesta inflamatoria del huésped a la placa bacteriana y sus productos, causando finalmente la destrucción de los tejidos periodontales. Por ello, se considera una patología infecciosa e inflamatoria, dos factores de riesgo locales reconocidos de la osteonecrosis maxilar (ONM), lo cual ha impulsado que haya sido propuesta como factor de riesgo de la misma. (Bermudez, 2017).

Generalmente los bifosfonatos son administrados de manera oral en la osteoporosis y deficiencias óseas (dosis diaria o semanalmente), pero cuando hay una enfermedad maligna se administra de manera intravenosa (anualmente o mensualmente y son 30 o 40 veces más potentes que los orales) (JL wenda). Es sumamente importante detectar el uso de estos medicamentos en la historia clínica. Si el paciente va a comenzar un tratamiento con bifosfonatos se debe realizar un acondicionamiento oral, pero tratando de evitar tratamientos que involucren al tejido óseo, si es necesario un tratamiento invasivo donde se involucre hueso es de suma importancia trabajar de manera interdisciplinaria con un especialista o cirujano maxilofacial para ser diagnosticado y planeado de manera eficiente. (P., 2014)

La selección de la información se llevó a cabo de acuerdo a la relevancia, pertinencia de los artículos, se tuvo en cuenta que estos pertenecieran a fuentes de información indexada y actualizada, junto con revisión en detalle de su título, resumen, resultados. Recolección, identificación y determinación de información encontrada sobre los efectos adversos del tratamiento con antirresortivos en cirugía oral y enfermedad periodontal, teniendo en cuenta estudios de bases de datos indexadas como ProQuest, Mediagraphic, Scielo, Google académico, tesis doctorales que tuvieran información sobre el tema de interés, líneas de investigación, y diferentes páginas web de organismos e instituciones que pueda servir de apoyo. El objetivo general fue Evaluar los efectos adversos del tratamiento farmacológico con antirresortivos en procedimientos de cirugía oral vs enfermedad periodontal mencionados en reportes de casos de 2010 a 2020.

Desde que se describió por primera vez la osteonecrosis de los maxilares en el año 2003 (Bernal, 2010), es motivo de seria preocupación para la comunidad médica, principalmente oncólogos, odontólogos, reumatólogos y cirujanos maxilofaciales, por el número creciente de casos descritos y la importante morbilidad que ocasiona. Esta preocupación ha llevado a diversas revisiones de conjunto y formulación de guías de tratamiento por parte de diversas sociedades científicas y a replantear seriamente las indicaciones y el tiempo de tratamiento con estos fármacos. Un estudio reciente pone en duda la asociación entre bifosfonatos orales y el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares, pero ha sido criticado por importantes sesgos metodológicos, principalmente el corto periodo de seguimiento. (Magaña, 2015)

La presente investigación está enfocada en estudiar los efectos adversos de los Antirresortivos en cirugía oral vs enfermedad periodontal. El presente trabajo permitirá mostrar conocimientos previos sobre este tipo de medicamentos para poder así ofrecer una mirada integral sobre los efectos adversos que estos generan en pacientes en los que hay que proceder quirúrgicamente o tienen una enfermedad periodontal preexistente.

Se decidió realizar este trabajo teniendo en cuenta diferentes estudios como; reporte de casos, artículos que explican a detalle el funcionamiento de los antirresortivos ya que desde una experiencia personal y profesional cercana al tema despertó el interés de indagar sobre el porqué de estos efectos adversos y su relación con procedimientos odontológicos especialmente en cirugía oral y enfermedades orales como la periodontitis.

Estableciendo la pregunta

¿Cuál es la relación existente entre el tratamiento farmacológico con antirresortivos y los efectos adversos en cirugía oral y enfermedad periodontal?

Introduction.

Bisphosphonates are drugs used to prevent bone loss, care for malignant bone diseases involving bone (multiple myeloma, hypercalcemia), bone metastases from cancer (prostate, breast, lung and kidney) and non-malignant bone diseases (osteoporosis, Paget's disease) (1). Bisphosphonates are synthetic pyrophosphate analog chemicals that accumulate in areas of bone formation making them more resistant to bone destruction by osteoclasts and regulating the transformation of osteoblasts to osteoclasts. In addition, they promote osteoclastic apoptosis and have anti-tumor action by reducing angiogenesis, they are not metabolized and this causes high concentrations to be maintained in the bone for a long period inactivating the osteoclasts. (3).

These medications have many benefits, but also have adverse effects in the oral cavity such as mandibular osteonecrosis (ONJ), which causes bone death in the affected or treated area, frequently caused after treatments that involve manipulation of the mandibular or maxillary bone such as dental extractions, placement of implants, periodontal surgery or maxillofacial surgery. (1). Periodontal disease can be defined as an infection caused by a bacterial complex characterized by an inflammatory response of the host to bacterial plaque and its products, eventually causing the destruction of periodontal tissues. For this reason, it is considered an infectious and inflammatory pathology, two recognized local risk factors for maxillary osteonecrosis (ONJ), which has led to it being proposed as a risk factor for this disease. (2).

Generally bisphosphonates are applied orally in osteoporosis and bone deficiencies (daily or weekly doses), but when there is a malignant disease they are injected intravenously (annually or monthly and are 30 or 40 times more potent than oral) (3). It is extremely important to detect the use of these medications in the medical history. If the patient is going to start a treatment with bisphosphonates, an oral conditioning should be done, but trying to avoid treatments that involve bone tissue, .if an invasive treatment is necessary where bone is involved, it is of utmost importance to work in an interdisciplinary way with a specialist or maxillofacial surgeon to be diagnosed and planned efficiently. (4)

The selection of the information was carried out according to the relevance, pertinence of the articles, it was taken into account that these belonged to sources of indexed and updated information, along with a detailed review of their title, summary, results. Collection, identification and determination of information found on the adverse effects of treatment with anti-resortive drugs in oral surgery and periodontal disease, taking into account studies from indexed databases such as ProQuest, Mediagraphic, Scielo, academic Google, doctoral theses that had information on the topic of interest, lines of research, and different websites of agencies and institutions that may serve as support. The general objective was to evaluate the adverse effects of anti-resortive drug treatment in oral surgery procedures vs. Periodontal disease mentioned in case reports from 2010 to 2020.

Since osteonecrosis of the jaws was first described in 2003 (5), it is a matter of serious concern for the medical community, mainly oncologists, dentists, rheumatologists and maxillofacial surgeons, because of the increasing number of described cases and the significant morbidity it causes. This concern has led to various revisions of sets and formulation of treatment guidelines by various scientific societies and to seriously rethink the indications and time of treatment with these drugs. A recent study questions the association between oral bisphosphonates and the development of osteonecrosis of the jaws, but it has been criticized for important methodological biases, mainly the short follow-up period. (6)

The present research is focused on studying the adverse effects of anti-resortive drugs in oral surgery vs. periodontal disease. The present work will show previous knowledge about this type of medicines in order

to offer a comprehensive view on the adverse effects that they generate in patients who have to proceed surgically or have a pre-existing periodontal disease.

It was decided to carry out this work taking into account different studies such as; case reports, articles that explain in detail the functioning of anti-resortive drugs since from a personal and professional experience close to the subject, it aroused the interest of investigating the reason for these adverse effects and their relationship with odontological procedures, especially in oral surgery and oral diseases such as periodontitis.

Setting the question.

¿What is the relationship between pharmacological treatment with anti-resortive drugs and adverse effects in oral surgery and periodontal disease?

Metodología.

El presente estudio tiene una modalidad de diseño de investigación de tipo revisión sistemática de la literatura, realizando un análisis documental de tipo cualitativo en estudios realizados, utilizando los datos relevantes obtenidos por otros investigadores, donde se estudiará la evidencia disponible, se abordará lo referente a la asociación entre los antirresortivos y efectos adversos que se generan en cirugía oral y pacientes con enfermedad periodontal. Se estableció la estructura de la investigación empleando el modelo de la pregunta “PICOT” de revisiones sistemáticas.

Población	Pacientes con tratamiento de antirresortivos reporte de casos.
Intervención	Efetos adversos en pacientes con enfermedad periodontal.
Control	Efectos adversos de los antirresortivos en cirugía oral.
O resultado	Efectos adversos de los antirresortivos en cirugía oral y en pacientes con enfermedad periodontal.
Tiempo	Casos clínicos indexados reportados en los últimos 7 años.

The present study has a research design modality of systematic review of literature, performing a qualitative documentary analysis in studies conducted, using relevant data obtained by other researchers, where the available evidence will be studied, it will address the association between anti-resortive and adverse effects generated in oral surgery and patients with periodontal disease. The structure of the research was established using the model of the question "PICOT" of systematic reviews.

Population	Patients with treatment of anti-resortive case reporting
Intervention.	Adverse effects in patients with periodontal disease.

Control	Adverse effects of anti-resortive drugs on oral surgery.
Or resultado	Adverse effects of anti-resortive in oral surgery and in patients with periodontal disease
Time	Indexed clinical cases reported in the last 7 years.

Collecting the information.

The selection of the articles was carried out according to the relevance, pertinence of the articles, it was taken into account that these belonged to sources of indexed and updated information, along with a detailed review of their title, summary, results. Collection, identification and determination of information found on the adverse effects of anti-resortive drugs in oral surgery and periodontal disease, taking into account studies from indexed databases such as ProQuest, Mediagraphic, Scielo, academic Google, doctoral theses that had information on the topic of interest, lines of research, and different websites of agencies and institutions that may serve as support.

The terms used for the search were all health sciences descriptors, Dees-MeSH with Boolean operators and/or/not, in their combinations:

- bisphosphonates/ bisphosphonates / bisphosphonates
- oral sugery/ oral surgery/
- Adverse effects
- Periodontal disease/ periodotal disease/ doença periodontal

To select which documents are part of this systematic review of literature, a series of criteria are established regarding both the document (language, year of publication), studies that are in the years 2010 to 2020 where it is considered to answer the question of study, in English, Portuguese and Spanish. Cases reported not earlier than 7 years from the current year, information from established and indexed sources. Excluding information that has no scientific support, studies conducted on animals, case reports previous to 2013, studies that are not indexed, research that includes animals, articles or theses in languages other than English, Spanish and Portuguese.

At least two researchers independently identified and selected relevant articles in the electronic searches to create a set of important studies. By having the articles complete, we evaluated compliance with the PICOT questions and excluded articles that did not pass the inclusion criteria.

Data analysis

It was reviewed by means of an Excel file: main author, collaborators, country, titles, years, type of study, URL, results and conclusions of the article, own conclusion, for which part of the work the document, database, magazine, key words of the search and part of the content of each one of the acquired documents served and based on the criteria, it was selected only the articles that allow to develop the orientation of the work.

The keywords selected for the searches were:

- bisphosphonates/ bisphosphonates / bisphosphonates
- oral sugery/ oral surgery/ cirugía oral/
- Efectos adversos/ Adverse effects/efeitos adversos
- Periodontal disease/ periodotal disease/ doença periodontal.

Resultados.

Diversos autores encontraron que la localización más frecuente de la osteonecrosis maxilar por bifosfonatos es en el maxilar inferior en un 65%. Con menor frecuencia del 26% en el maxilar superior siendo más afectada la región posterior, es posible que afecte ambos maxilares simultáneamente en un 9%. (1) (Tabla 2, Tabla 3).

En la interpretación de los casos reportados se hizo el análisis de la relación de la enfermedad periodontal como factor precipitante para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares y se encontró que en más de 11 de los casos estudiados los pacientes que presentaban osteonecrosis de los maxilares asociada a uso de antirresortivos, no había infiltración de células malignas o neoplásicas, se encontró una infiltración de bacterias del género *Actinomyces* las cuales también están presentes en patologías orales como la enfermedad periodontal. (7) (8).

Conforme a la interpretación de diversos estudios (1), (9)

se encontró que la prevalencia de la osteonecrosis relacionada con la toma de bifosfonatos orales es baja (entre 0.01% y 0.06%), mientras que la incidencia de la osteonecrosis maxilar en pacientes con enfermedades malignas recibiendo bifosfonatos intravenosos es más alta (3 a 6%). De acuerdo a la mayoría de los autores entre un 50 y 60% de todos los casos de osteonecrosis de los maxilares ocurren después de una extracción dental.

Los pacientes oncológicos que están recibiendo Antirresortivos intravenosos y que presentan patologías orales inflamatorias activas (abscesos dentales o enfermedad periodontal) tienen un riesgo 7 veces mayor de desarrollar osteonecrosis de los maxilares. (10). La infección e inflamación son factores de riesgo locales que están implicados en la patogénesis de la osteonecrosis maxilar. Ambos están presentes en la enfermedad periodontal, por lo que sería plausible que ésta tenga relación en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares. (11)

Los autores señalan que la enfermedad periodontal severa y las cirugías orales fueron las únicas variables dentales que muestran una asociación significativa con el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares. (2) Existen investigaciones que fracasan en identificar a la enfermedad periodontal como factor de riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares. (12).

La infección e inflamación se consideran como factores de riesgo implicados en la patogénesis de la osteonecrosis maxilar, ambos están presentes en la enfermedad periodontal por lo que sería coherente considerar su relación con el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares. El género femenino se ve afectado por enfermedades óseas como la osteoporosis por ende son más propensas a tener un manejo farmacológico con antirresortivos, teniendo un riesgo más alto de presentar efectos adversos por diferentes factores.

Debido al efecto que causan los antirresortivos en los osteoclastos y en general sobre el metabolismo óseo, cualquier procedimiento que requiera de remodelación ósea como la cirugía oral tendrá un riesgo muy alto de desencadenar osteonecrosis de los maxilares.

Los antirresortivos intravenosos o de nueva generación presentan un efecto más potente debido a las moléculas de nitrógeno que poseen en su estructura, por lo tanto, hace que las células osteoclasticas

incorporen más el medicamento y el metabolismo óseo se vea más afectado debido a esto los antirresortivos intravenosos presentan más efectos adversos que los antirresortivos por vía oral.

Los antirresortivos tienen muchos beneficios, como el tratamiento de diversas enfermedades óseas, por ejemplo; mieloma múltiple, osteoporosis y cáncer. Pero también tienen efectos adversos en la cavidad oral como la osteonecrosis mandibular siendo este su efecto adverso más común a nivel oral, la cual causa muerte ósea del área afectada o tratada, ocasionada frecuentemente después de tratamientos que involucren manipulación del hueso mandibular o maxilar como extracciones dentales, colocación de implantes, cirugías periodontales o cirugías maxilofaciales.

Results.

Various authors found that the most frequent location of maxillary osteonecrosis due to bisphosphonates is in the lower jaw by 65%. With less frequency of 26% in the upper jaw, the posterior region being more affected, it is possible that both jaws are affected simultaneously by 9%. (1) (Table 2, Table 3).

In the interpretation of the reported cases, the relationship of the periodontal disease as a precipitating factor for the development of osteonecrosis of the jaws was analyzed and it was found that in more than 11 of the cases studied, the patients who presented osteonecrosis of the jaws associated to the use of anti-resortive drugs, there was no infiltration of malignant or neoplastic cells, and an infiltration of bacteria of the genus *Actinomyces* was found, which are also present in oral pathologies such as periodontal disease. (7) (8).

According to the interpretation of several studies (1), (9) it was found that the prevalence of osteonecrosis related to oral bisphosphonate intake is low (between 0.01% and 0.06%), while the incidence of maxillary osteonecrosis in patients with malignant diseases receiving intravenous bisphosphonates is higher (3 to 6%). According to most authors between 50 and 60% of all cases of osteonecrosis of the jaws occur after a dental extraction.

Oncology patients who are receiving intravenous anti-resortive drugs and who have active oral inflammatory pathologies (dental abscesses or periodontal disease) have a 7 times higher risk of developing osteonecrosis of the jaws. (10). Infection and inflammation are local risk factors that are involved in the pathogenesis of maxillary osteonecrosis. Both are present in periodontal disease, so it would be plausible that this is related to the development of osteonecrosis of the jaws. (11)

The authors point out that severe periodontal disease and oral surgeries were the only dental variables that show a significant association with the development of osteonecrosis of the jaws. (2) There is research that fails to identify periodontal disease as a risk factor for developing osteonecrosis of the jaws. (12)

The infection and inflammation are considered as risk factors involved in the pathogenesis of maxillary osteonecrosis, both are present in periodontal disease so it would be consistent to consider its relationship with the development of osteonecrosis of the jaws. The female gender is affected by bone diseases such as osteoporosis and therefore are more susceptible to have a pharmacological management with anti-resortive, having a higher risk of adverse effects for different factors.

Due to the effect that anti-resortive drugs have on osteoclasts and on bone metabolism in general, any procedure that requires bone remodeling such as oral surgery will have a very high risk of triggering osteonecrosis of the jaws. Intravenous or new generation anti-resortive drugs present a more powerful effect due to the nitrogen molecules they have in their structure, therefore, it makes the osteoclast cells incorporate more the drug and the bone metabolism is more affected due to this the intravenous anti-resortive drugs present more adverse effects than the oral anti-resortive drugs.

Anti-resortives have many benefits, such as the treatment of various bone diseases, for example; multiple myeloma, osteoporosis and cancer. But they also have adverse effects in the oral cavity such as mandibular osteonecrosis, being this their most common adverse effect at the oral level, which causes bone death of the affected or treated area, frequently caused after treatments that involve manipulation of the mandibular or maxillary bone such as dental extractions, placement of implants, periodontal surgery or maxillofacial surgery.

Conclusiones.

El tratamiento farmacológico con antirresortivos está estrechamente relacionado con el desarrollo de efectos adversos como la osteonecrosis maxilar en procedimientos invasivos como la cirugía oral. Después de interpretar toda la información contenida en diferentes estudios utilizados para la presente revisión sistemática, se encontró que la mayoría de pacientes que son tratados con antirresortivos y tienen que ser intervenidos quirúrgicamente desarrollan osteonecrosis maxilar en un porcentaje mayor que los pacientes con el mismo tratamiento farmacológico que presentan enfermedad periodontal. El género más afectado es el género femenino en comparación del masculino ya que las mujeres son más propensas a padecer enfermedades Oseas como la osteoporosis y patologías como el cáncer de seno, por ende, deben recibir tratamiento farmacológico con antirresortivos vía oral o intravenosa.

Conclusión.

Pharmacological treatment with anti-resortive drugs is closely related to the development of adverse effects such as maxillary osteonecrosis in invasive procedures such as oral surgery. After interpreting all the information contained in different studies used for the present systematic review, we found that most patients who are treated with antirresortives and have to be operated on develop maxillary osteonecrosis in a higher percentage than patients with the same pharmacological treatment who present periodontal disease. The gender most affected is the female gender compared to the male since women are more likely to suffer from bone diseases such as osteoporosis and pathologies such as breast cancer, therefore, they should receive drug treatment with oral or intravenous anti-resortive drugs.

Agradecimientos.

A la universidad Antonio Nariño y todo su plantel académico por permitirme aprender, construir mi carrera para formarme como profesional en el ámbito que siempre anhele.

Acknowledgements.

To the Antonio Nariño University and all its academic staff for allowing me to learn, to build my career to become a professional in the field I always wanted.

Conflictos de intereses.

Los autores de este estudio no presentan conflictos de intereses.

Conflict of interests.

The authors of this study do not present conflicts of interest.

Referencias bibliograficas

- A, K. (2011, 11 1). *google scholar* . Retrieved from el silver: https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=denosumab+related+osteonecrosis&aq=denosumab-relat
- Alejandro Pelaz Gacia. (2013, mayo 03). *Dialnet*. Retrieved from Google Academico: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/dctes?codigo=113114>
- Ana Graciela Puebla Mor. (2016, 10 20). *Medigraphic*. Retrieved from www.medigraphic: <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp163d.pdf>
- Bermudez, E. e. (2017, noviembre 22). *Actualidad medica*. Retrieved from google acaemico: DOI: 10.15568/am.2017.802.re01
- Bernal, D. N. (2010, Septiembre 1). *revista ADM*. Retrieved from revista ADM: <http://www.dramaxilofacial.com/articulos/MANEJO%20ESTOMATOLOGICO%20BIFOSFONATOS.pdf>
- Carlos Rivas Bejar, V. M. (2017, 09 11). *Mediagraphic*. Retrieved from Mediagraphic: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2017/od175h.pdf>
- CATALÁ, C. (n.d.). *revista de la SVR*. Retrieved from google academico: <file:///C:/Users/usuario%20nuevo/Downloads/Dialnet-RiesgoDeOsteonecrosisMandibularEnPacientesConOsteo-3121012.pdf>
- Cherry L Stilo, C. H. (n.d.). *The Oncologist*. Retrieved from Google Academico: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=103.%09Estilo+CL%2C+Van+Poznak+CH%2CWiliamz+T%2C+Bohle+GC%2C+Lwin+PT%2C+Zhou+Q.+Osteonecrosis+of+the+Maxilla+and+Mandible+in+Patients+with+Advanced+Cancer+Treated+with+Bisphosphonate+Therapy.+The+Onco
- Colin R Dusant, D. F. (n.d.). *nature reviews clinical oncologi*. Retrieved from google academico: Dunstan CR, Felsenberg D, SeibelMJ. Therapy insight: The risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007; 4 (1):42-55.
- Daniela Carmagnola, s. C. (n.d.). *El silver*. Retrieved from google academico: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079210408005337>
- DDS., J. W. (2011, noviembre 11). *google scholar*. Retrieved from el silver: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002817714628142>
- Diaz-Reverand*, S. A. (2017). Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de bifosfonatos. *Revista Española de cirugia oral y maxilofacial*, 7.
- DMD, J. B. (n.d.). *el silver*. Retrieved from revista americana de otorrnlaringologia: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0196070990900849>
- Dunford, J. E. (n.d.). *the journal of pharmacology*. Retrieved from google scholar: <https://jpet.aspetjournals.org/content/296/2/235.short>

- Esobedo, M. F. (2018). *Dialnet*. Retrieved from Dialnet.
- FC Senel, M. D. (2010, 10 09). *el silver*. Retrieved from google scholar: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=15.%09Senel+FC%2C+Duman+MK%2C+Muci+E%2C+Cankaya+M%2C+Pampu+AA%2C+Ersoz+S%2C+Gunhan+O.+Jaw+bone+changes+in+rats+after+treatment+with+zoledronate+and+pamidronate.+Oral+Surg+Oral+Med+Oral+Pathol+Oral+Rad
- Fleish, H. (n.d.). *science direct*. Retrieved from google scholar: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012098652150180>
- H., T. (2005, noviembre 22). *google scholar*. Retrieved from google scholar: https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=72.%09Takayanagi+H%2C+Sato+K%2C+Takaoka+A%2C+Taniguchi+T.+Interplay+between+interferon+and+other+cytokine+systems+in+bone+metabolism.+Immunol+Rev+2005%3B208%3A181%E2%80%9393193.&btnG=
- Harmon Katz, D. (n.d.). *pub med*. Retrieved from google scholar: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16249730/>
- Hellstein, J. W. (2006, 01 30). *google scholar*. Retrieved from google scholar: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=12.%09Woo+SB%2C+Hellstein+JW%2C+Kalmar+JR.+Systematic+Review%3A+Bisphosphonates+and+Osteonecrosis+of+the+Jaws.+Ann+Intern+Med+2006%3B144%3A753-%C2%AD%E2%80%9390761.&btnG=
- Ilana Kaplan, K. A. (n.d.). *El silver*. Retrieved from google academico : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079210409004181>
- J Alberto Arranz Caso, E. F. (n.d.). *El silver*. Retrieved from Google academico: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775312007099>
- J Morote, J. p. (2011, 12 09). *el silver*. Retrieved from google scholar: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=16.%09Morote+J%2C+Planas+J.+P%C3%A9rdida+de+masa+%C3%B3sea+en+pacientes+con+c%C3%A1ncer+de+p%C3%B3stata+sometidos+a+deprivaci%C3%B3n+androg%C3%A9nica.+Actas+Urol%C3%B3gicas+Espa%C3%B1olas+2011%3B35%3
- JL wenda. (n.d.). *The Journal of the Tennessee Dental Association*. Retrieved from Google Academico: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=+Weeda+L+Jr.+Bisphosphonate+related+osteonecrosis+of+the+jaws%3A+a+review+and+update.+J+Tenn+Dent+Assoc.+2009%3B+89+%2882%29%3A+16-19.&btnG=
- JW Hong, W. N. (n.d.). *Journal of oral P*. Retrieved from Google academico: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Hong+JW%2C+Nam+W%2C+Cha+IH%2C+Chung+SW%2C+Choi+HS%2C+Kim+KM+et+al.+Oral+bisphosphonate-related+osteonecrosis+of+the+jaw%3A+the+first+report+in+Asia.+Osteoporos+Int.+2010%3B+21+%285%29%3A+847-853.&btnG=
- Kos, M. (2014, febrero 24). *Biblioteca nacional de medicina de EE.UU*. Retrieved from Google academico: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953981/>
- Lobo, E. D. (n.d.). *El silver*. Retrieved from google academico: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022354916316379>
- M. A. Vidal1, C. M. (2011). Seguridad de los bifosfonatos. *scielo*, 4.

- Magaña, F. G. (2015, noviembre 11). *medigraphic* . Retrieved from medigraphic : <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2015/cb153e.pdf>
- martinez, M. f. (2018). *el paciente tratado con bifosfonatos conocimiento y repercusion en el ambito odontologico de austrias*. austrias: universidad de oviedo.
- MD, s. A. (n.d.). *el silver* . Retrieved from google academico: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.07.011>
- Mercado, E. B. (2010, junio1). *antiresortivos*. Retrieved from medigraphic: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=24444#>
- Miguel Padilla Rosas, *. A. (2016, octubre 20). *Osteonecrosis de los maxilares por ingesta*. Retrieved from medigraphic: <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp163d.pdf>
- P., S. (2014, mayo 10). *google scholar*. Retrieved from google scholar: [earch?q=Stewart+P.+Effects+of+bisphosphonates+for+osteoporosis+on+oral+health.+Dental+Nursing,+2014%3B+10+\(5\)%3A+270-273&dq=Stewart+P.+Effect](https://scholar.google.com/search?q=Stewart+P.+Effects+of+bisphosphonates+for+osteoporosis+on+oral+health.+Dental+Nursing,+2014%3B+10+(5)%3A+270-273&dq=Stewart+P.+Effect)
- Papapetrou, P. D. (n.d.). *google academico*. Retrieved from medigraphic: <http://www.hormones.gr/pdf/Bisphosphonate-associated%20adverse%20events.pdf>
- Parroquia P. Zedghizadeh, D. S. (n.d.). *El Silver*. Retrieved from Google academico.: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002817714645633>
- Pedro Diz MD. (2012, septiembre 09). *El silver*. Retrieved from google scholar: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002817714618316>
- Pietro Rubegni, M. (n.d.). *journal of medicine*. Retrieved from google scholar: Rubegni, P., & Fimiani, M. (2006). Bisphosphonate-associated contact stomatitis. *New England Journal of Medicine*, 355(22), e25.
- Pollock, R. A. (2015, julio 24). *Google academico*. Retrieved from Google academico: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4812794/>
- Ruggiero, S. L. (n.d.). *El silver*. Retrieved from google scholar: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278239104001958>
- Russo., N. H. (n.d.). *OXFORD ACADEMIC*. Retrieved from Google Aademico: <https://doi.org/10.1086/648075>
- S, H. (2010, junio 18). *google scholar*. Retrieved from springer: https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=73.+Hoefert+S%2C+Hoefert+S%2C+Schmitz+I%2C+Schmitz+I%2C+Tannapfel+A%2C+Tannapfel+A%2C+Eufinger+H%2C+Eufinger+H.+Importance+++of+++microcracks+++in+++etiology+++of+++bisphosphonate-%2C+AD%E2%80%90rela
- Silverman, S. (n.d.). *journal of clinical rheumaology*. Retrieved from google scholar: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=19.%09Silverman+SL.+Page+t+disease+of+bone%3A+therapeutic+options.+J+Clin+Rheumatol.+2008%3B+14%3A+299%E2%80%933305.&btnG=
- Suami González Rodríguez, M. L. (2017). Modificaciones de la oclusión dentaria y su relación con la postura corporal en Ortodoncia. Revisión bibliográfica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*.
- Suanzes, J. a. (2014, septiembre 1). *Dialnet*. Retrieved from Dialect: <https://idus.us.es/handle/11441/58017>
- Sven otto MD, S. H. (2010, mayo 05). *El Silver*. Retrieved from google academico: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278239109014931>

- T Hansen, K. W. (n.d.). *Journal of Oral Pathol Med*. Retrieved from Google Academico: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2006.00391.x>
- Tony Mavrokokki, B. (16, 10 10). *El silver*. Retrieved from Google scholar: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027823910601963X>
- William Lao Gallardo, H. A. (2017). Prevalencia de apiñamiento dental en la población costarricense que consulta los servicios de odontología de la CCSS, 2017. *Scielo*.

Efectos adversos del tratamiento farmacológico con Antirresortivos en cirugía oral vs enfermedad periodontal: Revisión sistemática de la literatura.

Autores: Roys-Rubio¹, Cuellar-Mancilla J.O.F.², Tiziana-L.³, Vargas-Arias A.M⁴.

Dirección correspondencia

Mio98@outlook.es

Resumen.

Introducción. Los bifosfonatos son medicamentos utilizados para prevenir la pérdida de la masa ósea, cuidado de enfermedades óseas malignas que involucran hueso (mieloma múltiple, hipercalcemia), metástasis ósea por cáncer (próstata, mama, pulmonar y renal) y enfermedades óseas no malignas (osteoporosis, enfermedad de Piaget) (Carlos Rivas Bejar, 2017), Estos medicamentos tienen muchos beneficios, pero también tienen efectos adversos en la cavidad oral como la

osteonecrosis mandibular (ONM), la cual causa muerte ósea del área afectada o tratada, ocasionada frecuentemente después de tratamientos que involucren manipulación del hueso mandibular o maxilar como extracciones dentales, colocación de implantes, cirugías periodontales o cirugías maxilofaciales. (Carlos Rivas Bejar, 2017). **Objetivo:** Evaluar los efectos adversos de los antirresortivos en procedimientos de cirugía oral vs enfermedad periodontal mencionados en reportes de casos. **Método.** revisión sistemática de la literatura, realizando un análisis documental de tipo cualitativo en estudios realizados, utilizando los datos relevantes obtenidos por otros investigadores, donde se estudiará la evidencia disponible, se abordará lo referente a la asociación entre los antirresortivos y efectos adversos que se generan en cirugía oral y pacientes con enfermedad periodontal en reportes de casos de 2010 a 2020. **Resultados.** Los autores señalan que la enfermedad periodontal severa y las cirugías orales fueron las únicas variables dentales que muestran una asociación significativa con el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares. (Bermudez, 2017). **Conclusiones.** Después de interpretar toda la información contenida en diferentes estudios utilizados para la presente revisión sistemática, se encontró que la mayoría de pacientes que son tratados con antirresortivos y tienen que ser intervenidos quirúrgicamente desarrollan osteonecrosis maxilar en un porcentaje mayor que los pacientes con el mismo tratamiento farmacológico que presentan enfermedad periodontal.

Palabras clave: bifosfonatos, cirugía oral, efectos adversos, enfermedad periodontal.

Abstract.

Introduction: Bisphosphonates are medications used to prevention of bone loss, care for malignant bone diseases affecting bones (multiple myeloma, hypercalcemia), bone metastases from cancer (prostate, breast, lung and kidney), but also have adverse effects in the oral cavity such as mandibular osteonecrosis (JON), which causes bone death in the affected or treated area, often after treatments involving manipulation of the mandibular or maxillary bone such as tooth extractions, implant placement, periodontal or maxillofacial surgery and non-malignant bone diseases (osteoporosis, Paget's disease). **Objective:** The present research is focused on the study of the adverse effects of anti-resortive agents in oral surgery against the periodontal disease mentioned in the case reports. **Methods:** Systematic review of the literature, performing a qualitative documentary analysis in the studies conducted, using relevant data obtained by other researchers, where we will study the available evidence, we will address the association between antiresortive and adverse effects generated in oral surgery and patients with periodontal disease mentioned in the clinical cases from 2010 to 2020. **Results:** The authors point out that severe periodontal disease and oral surgeries were the only dental variables that show a relevant association with the development of osteonecrosis of the jaws. **Conclusions:** After interpreting all the information contained in the different studies presented

in this systematic review, we found that most patients who are being treated with anti-resorptive drugs and have to be operated on develop maxillary osteonecrosis in a higher percentage than patients with the same pharmacological treatment who present periodontal disease.

Key words: biphosphonates, oral surgery, adverse effects, periodontal disease.

Introducción

Desde que se describió por primera vez la osteonecrosis de los maxilares en el año 2003 (Bernal, 2010), es motivo de seria preocupación para la comunidad médica, principalmente oncólogos, odontólogos, reumatólogos y cirujanos maxilofaciales, por el número creciente de casos descritos y la importante morbilidad que ocasiona. Esta preocupación ha llevado a diversas revisiones de conjunto y formulación de guías de tratamiento por parte de diversas sociedades científicas y a replantear seriamente las indicaciones y el tiempo de tratamiento con estos fármacos. Un estudio reciente pone en duda la asociación entre bifosfonatos orales y el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares, pero ha sido criticado por importantes sesgos metodológicos, principalmente el corto periodo de seguimiento. (Magaña, 2015)

Estos medicamentos tienen muchos beneficios, pero también tienen efectos adversos en la cavidad oral como la osteonecrosis mandibular, la cual causa muerte ósea del área afectada o tratada, ocasionada frecuentemente después de tratamientos que involucren manipulación del hueso mandibular o maxilar como extracciones dentales, colocación de implantes, cirugías periodontales o cirugías maxilofaciales. (Carlos Rivas Bejar, 2017).

L La presente investigación está enfocada en estudiar los efectos adversos de los Antirresortivos en cirugía oral vs enfermedad periodontal. El presente trabajo permitirá mostrar conocimientos previos sobre este tipo de medicamentos para poder así ofrecer una mirada integral sobre los efectos adversos que estos generan en pacientes en los que hay que

proceder quirúrgicamente o tienen una enfermedad periodontal preexistente

Metodología

El presente estudio tiene una modalidad de diseño de investigación de tipo revisión sistemática de la literatura, realizando un análisis documental de tipo cualitativo en estudios realizados, utilizando los datos relevantes obtenidos por otros investigadores, donde se estudiará la evidencia disponible, se abordará lo referente a la asociación entre el tratamiento farmacológico con antirresortivos los efectos adversos que se generan en cirugía oral y pacientes con enfermedad periodontal. Se estableció la estructura de la investigación empleando el modelo de la pregunta "PICOT" de revisiones sistemáticas. (Tabla 1).

Tabla 1. Esquema PICOT para estructuración de la investigación.

Población	Pacientes con tratamiento de antirresortivos reporte de casos.
Intervención	Efectos adversos en pacientes con enfermedad periodontal.
Control	Efectos adversos de los antirresortivos en cirugía oral.
O resultado	Efectos adversos de los antirresortivos en cirugía oral y en

	pacientes con enfermedad periodontal.
Tiempo	Casos clínicos indexados reportados en los últimos 7 años.

Recolección de la información

La selección de los artículos se llevó a cabo de acuerdo a la relevancia, pertinencia de los artículos, se tuvo en cuenta que estos pertenecieran a fuentes de información indexada y actualizada, junto con revisión en detalle de su título, resumen, resultados. Recolección, identificación y determinación de información encontrada sobre los efectos adversos de los antirresortivos en cirugía oral y enfermedad periodontal, teniendo en cuenta estudios de bases de datos indexadas como ProQuest, Mediagraphic, Scielo, Google académico, tesis doctorales que tuvieran información sobre el tema de interés, líneas de investigación, y diferentes páginas web de organismos e instituciones que pueda servir de apoyo.

Los términos empleados para la búsqueda fueron en su totalidad descriptores en ciencias de la salud, Dees-MeSH con operadores booleanos and/or/not, en sus combinaciones:

- bisphosphonates/ bifosfonatos / bifosfonatos
- oral sugery/ cirugía oral / cirugía oral/
- Efectos adversos/ adverse effects/ efeitos adversos
- Enfermedad periodontal/ periodotal disease/ doencia periodontal

Para seleccionar qué documentos forman parte de esta revisión sistemática de literatura, se establecen una serie de criterios referentes tanto al documento (idioma, año de publicación),

estudios que se encuentren en los años 2010 a 2020 donde se considere contesten a la pregunta de estudio, en idiomas inglés, portugués y español. los casos reportados no anteriores a 7 años del año actual, información de las fuentes establecidas e indexadas. Siendo excluidos Información que no tenga soporte científico, estudios realizados en animales, reporte de casos anteriores al año 2013, estudios que no sean indexados, investigaciones donde se incluyan animales, artículos o tesis en idiomas diferentes de inglés, español y portugués.

Al menos dos investigadores identificaron y seleccionaron de manera independiente los artículos pertinentes en las búsquedas electrónicas, para crear un conjunto de estudios importantes. Al tener los artículos completos se evaluó el cumplimiento de las preguntas PICOT y excluir los artículos que no cumplieron los criterios de inclusión.

Resultados

Diversos autores encontraron que la localización más frecuente de la osteonecrosis maxilar por bifosfonatos es en el maxilar inferior en un 65%. Con menor frecuencia del 26% en el maxilar superior siendo más afectada la región posterior, es posible que afecte ambos maxilares simultáneamente en un 9%. (Carlos Rivas Bejar, 2017) (Tabla 2, Tabla 3)

En la interpretación de los casos reportados se hizo el análisis de la relación de la enfermedad periodontal como factor precipitante para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares y se encontró que en más de 11 de los casos estudiados los pacientes que presentaban osteonecrosis de los maxilares asociada a uso de antirresortivos, no había infiltración de células malignas o neoplásicas, se encontró una infiltración de bacterias del género *Actinomyces* las cuales también están presentes en patologías orales como la enfermedad periodontal. (J Alberto Arranz Caso) (Russo.).

Conforme a la interpretación de diversos estudios (Carlos Rivas Bejar, 2017), (JW Hong) se encontró que la prevalencia de la osteonecrosis

relacionada con la toma de bifosfonatos orales es baja (entre 0.01% y 0.06%), mientras que la incidencia de la osteonecrosis maxilar en pacientes con enfermedades malignas recibiendo bifosfonatos intravenosos es más alta (3 a 6%). De acuerdo a la mayoría de los autores entre un 50 y 60% de todos los casos de osteonecrosis de los maxilares ocurren después de una extracción dental.

Los pacientes oncológicos que están recibiendo Antirresortivos intravenosos y que presentan patologías orales inflamatorias activas (abscesos dentales o enfermedad periodontal) tienen un riesgo 7 veces mayor de desarrollar osteonecrosis de los maxilares. (Esobedo, 2018).

La infección e inflamación son factores de riesgo locales que están implicados en la patogénesis de la osteonecrosis maxilar. Ambos están presentes en la enfermedad periodontal, por lo que sería plausible que ésta tenga relación en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares. (Colin R Dusan)

Los autores señalan que la enfermedad periodontal severa y las cirugías orales fueron las únicas variables dentales que muestran una asociación significativa con el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares. (Bermudez, 2017) Existen investigaciones que fracasan en identificar a la enfermedad periodontal como factor de riesgo para desarrollar osteonecrosis de los maxilares. (Daniela Carmagnola)

Interpretación de resultados.

La infección e inflamación se consideran como factores de riesgo implicados en la patogénesis de la osteonecrosis maxilar, ambos están presentes en la enfermedad periodontal por lo que sería coherente considerar su relación con el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares.

El género femenino se ve afectado por enfermedades óseas como la osteoporosis por ende son más propensas a tener un manejo farmacológico con antirresortivos, teniendo un riesgo más alto de presentar efectos adversos por diferentes factores.

Debido al efecto que causan los antirresortivos en los osteoclastos y en general

sobre el metabolismo óseo, cualquier procedimiento que requiera de remodelación ósea como la cirugía oral tendrá un riesgo muy alto de desencadenar osteonecrosis de los maxilares.

Los antirresortivos intravenosos o de nueva generación presentan un efecto más potente debido a las moléculas de nitrógeno que poseen en su estructura, por lo tanto, hace que las células osteoclásticas incorporen más el medicamento y el metabolismo óseo se vea más afectado debido a esto los antirresortivos intravenosos presentan más efectos adversos que los antirresortivos por vía oral.

Los antirresortivos tienen muchos beneficios, como el tratamiento de diversas enfermedades óseas, por ejemplo; mieloma múltiple, osteoporosis y cáncer. pero también tienen efectos adversos en la cavidad oral como la osteonecrosis mandibular siendo este su efecto adverso más común a nivel oral, la cual causa muerte ósea del área afectada o tratada, ocasionada frecuentemente después de tratamientos que involucren manipulación del hueso mandibular o maxilar como extracciones dentales, colocación de implantes, cirugías periodontales o cirugías maxilofaciales.

Conclusión.

El tratamiento farmacológico con antirresortivos está estrechamente relacionado con el desarrollo de efectos adversos como la osteonecrosis maxilar en procedimientos invasivos como la cirugía oral. Después de interpretar toda la información contenida en diferentes estudios utilizados para la presente revisión sistemática, se encontró que la mayoría de pacientes que son tratados con antirresortivos y tienen que ser intervenidos quirúrgicamente desarrollan osteonecrosis maxilar en un porcentaje mayor que los pacientes con el mismo tratamiento farmacológico que presentan enfermedad periodontal. El género más afectado es el género femenino en comparación del masculino ya que las mujeres son más propensas a padecer enfermedades Oseas como la osteoporosis y patologías como el cáncer de seno, por ende, deben recibir tratamiento

farmacológico con antirresortivos vía oral o intravenosa.

Agradecimientos.

A la universidad Antonio Nariño y todo su plantel académico por permitirme aprender, construir mi carrera para formarme como profesional en el ámbito que siempre anhele.

Conflicto de intereses.

Los autores de este estudio no presentan conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

Bibliografía

(s.f.).

(s.f.).

A, K. (1 de 11 de 2011). *google sholar* .

Obtenido de el silver:

https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=denosumab+related+osteonecrosis&oq=denosumab-relat

Alejandro Pelaz Gacia. (03 de mayo de 2013). *Dialnet*. Obtenido de

Google Academico:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/ctes?codigo=113114>

Ana Graciela Puebla Mor. (20 de 10 de 2016). *Medigraphic*. Obtenido de

www.medigraphic:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp163d.pdf>

Bermudez, E. e. (22 de noviembre de 2017). *Actualidad medica*.

Obtenido de google acaemico:

DOI: 10.15568/am.2017.802.re01

Bernal, D. N. (1 de Septiembre de 2010).

revista ADM. Obtenido de revista

ADM: <http://www.dramaxilofacial.com/articulos/MANEJO%20ESTOMATOLOGICO%20BIFOSFONATOS.pdf>

Carlos Rivas Bejar, V. M. (11 de 09 de 2017). *Mediagraphic*. Obtenido de

Mediagraphic:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2017/od175h.pdf>

CATALÁ, C. (s.f.). *revista de la SVR*.

Obtenido de google academico:

file:///C:/Users/usuario%20nuevo/Downloads/Dialnet-RiesgoDeOsteonecrosisMandibularEnPacientesConOsteo-3121012.pdf

Cherry L Stilo, C. H. (s.f.). *The**Oncologist*. Obtenido de Google

Academico:

https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=103.%09Estilo+CL%2C+Van+Poznak+CH%2CWiliamz+T%2C+Bohle+GC%2C+Lwin+PT%2C+Zhou+Q.+Osteonecrosis+of+the+Maxilla+and+Mandible+in+Patients+with+Advanced+Cancer+Treated+with+Bisphosphonate+Therapy.+The+Onco

Colin R Dusant, D. F. (s.f.). *nature reviews clinical oncologi*.

Obtenido de google academico:

Dunstan CR, Felsenberg D, SeibelMJ. Therapy insight: The risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007; 4 (1):42-55.

Daniela Carmagnola, s. C. (s.f.). *El silver*.

Obtenido de google academico:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079210408005337>

DDS., J. W. (11 de noviembre de 2011).

google scholar. Obtenido de el

silver: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002817714628142>

Diaz-Reverand*, S. A. (2017). Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de bifosfonatos. *Revista Española de cirugía oral y maxilofacial*, 7.DMD, J. B. (s.f.). *el silver*. Obtenido de revista americana de otornolaringologia:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0196070990900849>

Dunford, J. E. (s.f.). *the journal of pharmacology*. Obtenido de

- google scholar:
<https://jpet.aspetjournals.org/content/296/2/235.short>
- Esobedo, M. F. (2018). *Dialnet*. Obtenido de Dialnet.
- FC Senel, M. D. (09 de 10 de 2010). *el silver*. Obtenido de google scholar:
https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=15.%09Senel+FC%2C+Duman+MK%2C+Muci+E%2C+Cankaya+M%2C+Pampu+AA%2C+Ersoz+S%2C+Gunhan+O.+Jaw+bone+changes+in+rats+after+treatment+with+zolnedronate+and+pamidronate.+Oral+Surg+Oral+Med+Oral+Pathol+Oral+Rad
- Fleish, H. (s.f.). *science direct*. Obtenido de google scholar:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012098652150180>
- H., T. (22 de noviembre de 2005). *google scholar*. Obtenido de google scholar:
https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=72.%09Takayanagi+H%2C+Sato+K%2C+Takaoka+A%2C+Taniguchi+T.+Interplay+between+interferon+and+other+cytokine+systems+in+bone+metabolism.+Immunol+Rev+2005%3B208%3A181%E2%80%9393193.&btnG=
- Harmon Katz, D. (s.f.). *pub med*. Obtenido de google scholar:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16249730/>
- Hellstein, J. W. (30 de 01 de 2006). *google scholar*. Obtenido de google scholar:
https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=12.%09Woo+SB%2C+Hellstein+JW%2C+Kalmar+JR.+Systematic+Review%3A+Bisphosphonates+and+Osteonecrosis+of+the+Jaws.+Ann+Intern+Med+2006%3B144%3A753-%C2%AD%E2%80%90761.&btnG=
- Ilana Kaplan, K. A. (s.f.). *El silver*. Obtenido de google academico :
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079210409004181>
- J Alberto Arranz Caso, E. F. (s.f.). *El silver*. Obtenido de Google academico:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775312007099>
- J Morote, J. p. (09 de 12 de 2011). *el silver*. Obtenido de google scholar:
https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=16.%09Morote+J%2C+Planas+J.+P%3%A9rdida+de+masa+%C3%B3sea+en+pacientes+con+c%3%A1ncer+de+pr%3%B3stata+sometidos+a+deprivaci%3%B3n+androg%C3%A9nica.+Actas+Urol%C3%B3gicas+Espa%C3%B1olas+2011%3B35%3
- JL wenda. (s.f.). *The Journal of the Tennessee Dental Association*. Obtenido de Google Academico:
https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=+Weeda+L+Jr.+Bisphosphonate+related+osteonecrosis+of+the+jaws%3A+a+review+and+update.+J+Tenn+Dent+Assoc.+2009%3B+89+%2882%29%3A+16-19.&btnG=
- JW Hong, W. N. (s.f.). *Journal of oral P*. Obtenido de Google academico:
https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Hong+JW%2C+Nam+W%2C+Cha+IH%2C

- 2C+Chung+SW%2C+Choi+HS%2C+Kim+KM+et+al.+Oral+bisphosphonate-related+osteonecrosis+of+the+jaw%3A+the+first+report+in+Asia.+Osteoporos+Int.+2010%3B+21+%285%29%3A+847-853.&btnG
- Kos, M. (24 de febrero de 2014). *Biblioteca nacional de medicina de EE.UU.* Obtenido de Google academico: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953981/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953981/)
- Lobo, E. D. (s.f.). *El silver*. Obtenido de google academico: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022354916316379>
- M. A. Vidal, C. M. (2011). Seguridad de los bifosfonatos. *scielo*, 4.
- Magaña, F. G. (11 de noviembre de 2015). *medigraphic*. Obtenido de medigraphic : <https://www.medigraphic.com/pdf/s/cirugiabucal/cb-2015/cb153e.pdf>
- martinez, M. f. (2018). *el paciente tratado con bifosfonatos conocimiento y repercusion en el ambito odontologico de austrias. austrias: universidad de oviedo.*
- MD, s. A. (s.f.). *el silver*. Obtenido de google academico: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.07.011>
- Mercado, E. B. (junio 1 de 2010). *antiresortivos*. Obtenido de medigraphic: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=24444#>
- Miguel Padilla Rosas, *. A. (20 de octubre de 2016). *Osteonecrosis de los maxilares por ingesta*. Obtenido de medigraphic: <https://www.medigraphic.com/pdf/s/periodontologia/mp-2016/mp163d.pdf>
- P., S. (10 de mayo de 2014). *google scholar*. Obtenido de google scholar: [earch?q=Stewart+P.+Effects+of+bisphosphonates+for+osteoporosis+on+oral+health.+Dental+Nursing.+2014%3B+10+\(5\)%3A+270-273&oq=Stewart+P.+Effect](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4812794/)
- Papapetrou, P. D. (s.f.). *google academico*. Obtenido de medigraphic: <http://www.hormones.gr/pdf/Bisphosphonate-associated%20adverse%20events.pdf>
- Parroquia P. Zedghizadeh, D. S. (s.f.). *El Silver*. Obtenido de Google academico.: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002817714645633>
- Pedro Diz MD. (09 de septiembre de 2012). *El silver*. Obtenido de google scholar: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002817714618316>
- Pietro Rubegni, M. (s.f.). *journal of medicine*. Obtenido de google scholar: Rubegni, P., & Fimiani, M. (2006). Bisphosphonate-associated contact stomatitis. *New England Journal of Medicine*, 355(22), e25.
- Pollock, R. A. (24 de julio de 2015). *Google academico*. Obtenido de Google academico: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4812794/>
- Ruggiero, S. L. (s.f.). *El silver*. Obtenido de google scholar: <https://www.sciencedirect.com/sci>

- ence/article/abs/pii/S027823910401958
- Russo., N. H. (s.f.). *OXFORD ACADEMIC*. Obtenido de Google Academico:
<https://doi.org/10.1086/648075>
- S, H. (18 de junio de 2010). *google scholar*. Obtenido de springer:
https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=73.+Hoefert+S%2C+Hoefert+S%2C+Schmitz+I%2C+Schmitz+I%2C+Tannapfel+A%2C+Tannapfel+A%2C+Eufinger+H%2C+Eufinger+H.+Importance+++of+++microcrack+++in+++etiology+++of+++bisphosphonate-%C2%AD%E2%80%90rela
- Silverman, S. (s.f.). *journal of clinical rheumaology*. Obtenido de google scholar:
https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=19.%09Silverman+SL.+Paget+disease+of+bone%3A+therapeutic+options.+J+Clin+Rheumatol.+2008%3B14%3A299%E2%80%933305.&btnG
 =
- Suami González Rodríguez, M. L. (2017). Modificaciones de la oclusión dentaria y su relación con la postura corporal en Ortodoncia. Revisión bibliográfica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*.
- Suanzes, J. a. (1 de septiembre de 2014). *Dialnet*. Obtenido de Dialect:
<https://idus.us.es/handle/11441/58017>
- Sven otto MD, S. H. (05 de mayo de 2010). *El Silver*. Obtenido de google academico:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278239109014931>
- T Hansen, K. W. (s.f.). *Journal of Oral Pathol Med*. Obtenido de Google Academico:
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2006.00391.x>
- Tony Mavrokokki, B. (10 de 10 de 16). *El silver*. Obtenido de Google scholar:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027823910601963X>
- William Lao Gallardo, H. A. (2017). Prevalencia de apiñamiento dental en la población costarricense que consulta los servicios de odontología de la CCSS, 2017. *Scielo*.