



Facultad de Odontología—Universidad de Sevilla

Trabajo Fin de Grado

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

Protocolo de actuación para la prevención de osteonecrosis por Bifosfonatos

Mayo 2020

MARGARITA SANTO DE LOS SANTOS

Tutor: DR. IGNACIO BARBERO NAVARRO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DR. IGNACIO BARBERO NAVARRO PROFESOR ASOCIADO ADSCRITO AL DEL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO DIRECTOR/A DEL TRABAJO FIN DE GRADO Y DR. ANTONIO CASTAÑO SEIQUER, PROFESOR TITULAR DE ODONTOLOGÍA PREVENTIVA Y COMUNITARIA, ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO COTUTOR/A DEL TRABAJO FIN DE GRADO.

CERTIFICAN: QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE OSTEONECROSIS POR BIFOSFONATOS”

HA SIDO REALIZADO POR MARGARITA SANTO DE LOS SANTOS BAJO NUESTRA DIRECCIÓN Y CUMPLE A NUESTRO JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE GRADO.

Y PARA QUE ASI CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMAMOS EL PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 15 DE MAYO DE 2020.

**Ignacio
Barbero
Navarro**
Firmado digitalmente
por Ignacio Barbero
Navarro
Nombre de
reconocimiento (DN):
cn=Ignacio Barbero
Navarro, o, ou,
email=ibarbero2@us.e
s, c=<n
Fecha: 2020.05.15
17:46:15 +02'00'

D/D^a _____

TUTOR/A

**CASTAÑO
SEIQUER
ANTONIO -
28538735J**
Firmado digitalmente
por CASTAÑO SEIQUER
ANTONIO - 28538735J
Fecha: 2020.05.16
21:23:15 +02'00'

D./D^o _____

COTUTOR/A

AGRADECIMIENTOS

“El agradecimiento es la
memoria del corazón”

Lao Tsé

Y llegado a este punto puedo afirmar sin temor a equivocarme que no hay sueños imposibles, que no hay meta inalcanzable y que cada paso por pequeño que parezca va haciendo el camino.

Pero este camino, que ha sido largo, duro y llenos de obstáculos para mí, no hubiera llegado a su fin sin aquellas personas que de una forma u otra fueron capaces de aliviar un poco mi carga, de impulsarme cuando creía que ya no me quedaban fuerzas, de levantarme cuando caía o de intentar allanar el trayecto para que después mi paso fuera algo más fácil. Ellos saben quienes son. Mi eterno agradecimiento a todos.

Tampoco puedo olvidar a alguien, que si bien se unió a mi camino en el tramo final del recorrido, ha sido crucial para que este culminara.

Muchas gracias Dr. Barbero, por su paciencia, por su cercanía, su compromiso y su buen hacer conmigo.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|-------|
| 1- RESUMEN/ABSTRACT..... | 1 |
| 2- INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 2.1 BIFOSFONATOS..... | 3-8 |
| 2.1.1 RESEÑA HISTÓRICA..... | 3 |
| 2.1.2 CONCEPTO..... | 3 |
| 2.1.3 CLASIFICACIÓN..... | 4 |
| 2.1.4 MECANISMO DE ACCIÓN..... | 6 |
| 2.1.5 EFECTOS ADVERSOS..... | 7 |
| 2.2 OSTEONECROSIS DE MAXILARES INDUCIDA POR BIFOSFONATOS..... | 8-13 |
| 2. 2.1 CONCEPTO..... | 8 |
| 2. 2. 2 FACTORES PREDISPONETES..... | 9 |
| 2. 2. 3 SITUACIONES CLÍNICAS..... | 10 |
| 2. 2. 4 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO..... | 12 |
| 3- OBJETIVOS..... | 14 |
| 4 - METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA..... | 14 |
| 5- RESULTADOS DE LA REVISIÓN..... | 15 |
| 6- DISCUSIÓN..... | 20 |
| 7- CONCLUSIONES..... | 24 |
| 8- BIBLIOGRAFÍA | 26-28 |

1. RESUMEN

En los últimos años el aumento del consumo de bifosfonatos entre la población es un factor a tener en consideración entre los profesionales de la salud dental, existe información de que los mismos se encuentran dentro de los 20 medicamentos más recetados en el mundo a día de hoy. Los bifosfonatos se relacionan desde 2003 con lesiones de extrema gravedad a nivel oral. Algunos de los pacientes medicados tienen poco conocimiento de la medicación con la que están siendo tratados, por consiguiente es pertinente que esta prescripción sea mencionada al completar la historia medica del paciente que la recibe. La diversidad de las patologías óseas para los que actualmente se prescriben son numerosas.

Esta situación de partida hace que nazca la necesidad de dar a conocer como actúan estos fármacos y que efectos producen en el ámbito oral, para de esta forma estar familiarizados con los posibles efectos adversos y poner de relieve medidas preventivas efectivas.

El objetivo de esta revisión bibliografica es tratar de establecer unos protocolos de actuación claros a nivel de terapia odontológica frente a pacientes en tratamiento con bifosfonatos con la idea de prevenir la aparición de lesiones de extrema gravedad a nivel oral como es la osteonecrosis.

Palabras clave: bifosfonatos, osteonecrosis, farmaco.

1. ABSTRACT

In recent years the increase in consumption of bisphosphonates among the population is a factor to be considered among dental health professionals, there is information that they are among the 20 most prescribed drugs in the world today. Since 2003, bisphosphonates have been associated with extremely serious injuries at the oral level. Some of the patients who are medicated have little knowledge of the medication with which they are being treated, therefore it is pertinent that this prescription be mentioned when completing the medical history of the patient who receives it. The diversity of bone pathologies for which they are currently prescribed are numerous.

This initial situation has led to the need to publicise how these drugs work and what effects they produce in the oral environment, so as to be familiar with possible adverse effects and to highlight effective preventive measures.

The objective of this bibliographic review is to try to establish some clear protocols of action at a dental therapy level for patients being treated with bisphosphonates with the idea of preventing the appearance of extremely serious injuries at an oral level such as osteonecrosis.

Keywords: bisphosphonates, osteonecrosis, pharmaco.

2- INTRODUCCIÓN

2.1.BIFOSFONATOS

2.1.1-RESEÑA HISTÓRICA

Los bifosfonatos, antes denominados difosfonatos, fueron sintetizados por químicos alemanes y usados por vez primera con fines industriales en el siglo XIX. Se usaban para evitar la corrosión en las industrias textiles, de fertilizantes y oleosas ya que prevenían el depósito de carbonato de calcio de las chimeneas¹. En 1968 se publicó el primer artículo que describía su uso en medicina ya que se había descubierto su capacidad para inhibir la reabsorción ósea, gracias a su gran afinidad con el tejido óseo, pero en 2002 aparecieron otros artículos acerca de los graves efectos secundarios de estos fármacos cuando se prescribían tras procedimientos quirúrgicos dentales. Las complicaciones más comunes eran la osteonecrosis, la osteomielitis con afectación tanto del maxilar como de la mandíbula y la necrosis avascular. Los primeros en describir la osteonecrosis fueron Marx² y poco después Ruggiero³ y Bagán⁴ aunque el primero en publicar casos de osteonecrosis fue Wang⁵, hay que decir que en un primer momento este autor asoció la patología a una complicación de la quimioterapia.

2.1.2- CONCEPTO

Se trata de un grupo de fármacos análogos sintéticos de los pirofosfatos naturales por lo que al igual que estos se unen fuertemente a la hidroxiapatita del hueso⁶.

Su estructura química es relativamente simple ya que está formado por dos moléculas de fosfato unidas a un átomo de carbono al que se le pueden unir dos cadenas que determinaran características propias y exclusivas de cada tipo de bifosfonato⁷.

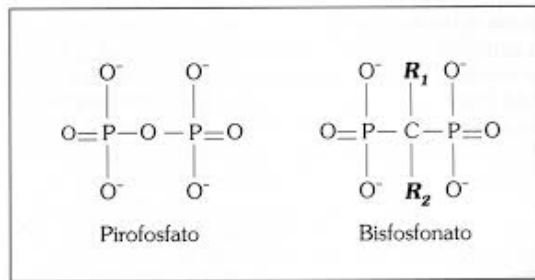


Figura 17 Similitud entre la estructura química del Pirofosfato y el Bifosfonato

Cadena R1: Determina la afinidad del bifosfonato por la matriz mineral.

Cadena R2: Determina la potencia del bifosfonato en diferentes grados de magnitud, y por lo tanto su eficacia como inhibidor de la resorción.

2.1.3- CLASIFICACIÓN

En el pasado se diferenciaban según la presencia o no de nitrógeno en su estructura química y esto era determinante en el mecanismo de acción responsable de los efectos de estos fármacos. Actualmente Mycek⁹ tiende a sustituir esta clasificación por la diferenciación de los bifosfonatos por generaciones.

1^a GENERACIÓN bifosfonatos no nitrogenados (estructura similar al pirofosfato inorgánico) contiene cadenas laterales (medronato, clodronato y etidronato) o un grupo clorofenilo (tiludronato).

2ª GENERACIÓN: Son bifosfonatos nitrogenados: Con una potencia 10 a 100 veces mayor que la 1ª, se diferencia de ellos en la presencia de un grupo nitrógeno en su cadena lateral que le confiere capacidad de inhibir la reabsorción ósea a unas dosis que no afecta a la mineralización. Ejemplo: Pamidronato y alendronat

3ª GENERACIÓN: Son bifosfonatos nitrogenados también pero con mayor potencia antiosteoclástica que los de 2ª; contienen un átomo de nitrógeno con un anillo heterocíclico. Ejemplo: Ácido zolendrónico.

En la tabla 1s encontramos los principales bifosfonatos que se encuentran actualmente en el mercado y su potencial resortivo.

Tabla 1. Principales bifosfonatos

| | NOMBRE COMERCIAL | POTENCIA RELATIVA | INDICACIÓN | VÍA ADMINISTRACIÓN |
|-------------------|---------------------------------|-------------------|--|----------------------|
| Etidronato | Didronel Disfosfen Osteum | 1 | Osteoporosis, enfermedad Paget | Oral |
| Tiludronato | Skelid | 10 | Enfermedad Paget | Oral |
| Pamidronato | Aredia Limoten Pamifos | 100 | Hipercalcemia maligna, metástasis óseas, enfermedad de Paget | Intravascular |
| Alendronato | Fosamax Fosavance Adronat | 1.000 | Osteoporosis | Oral |
| Risedronato | Actonel Acrel Losentra | 5.000 | Osteoporosis, enfermedad Paget | Oral |
| Ibandronato | Boniva Bonviva | 10.000 | Osteoporosis, hipercalcemia maligna y metástasis óseas | Oral e intravascular |
| Ácido zoledrónico | Zometa Aclasta | 100.000 | Hipercalcemia maligna, metástasis óseas, enfermedad de Paget | Intravascular |

2.1.4 - MECANISMO DE ACCIÓN

El sistema óseo es un tejido dinámico, que se encuentra en un proceso constante de renovación. La presencia de osteoclastos producen la resorción ósea mientras que los osteoblastos, la formación de los componentes macromoleculares orgánicos de la matriz ósea en lo que se considera “la unidad multicelular básica”. (Figura 2)₁

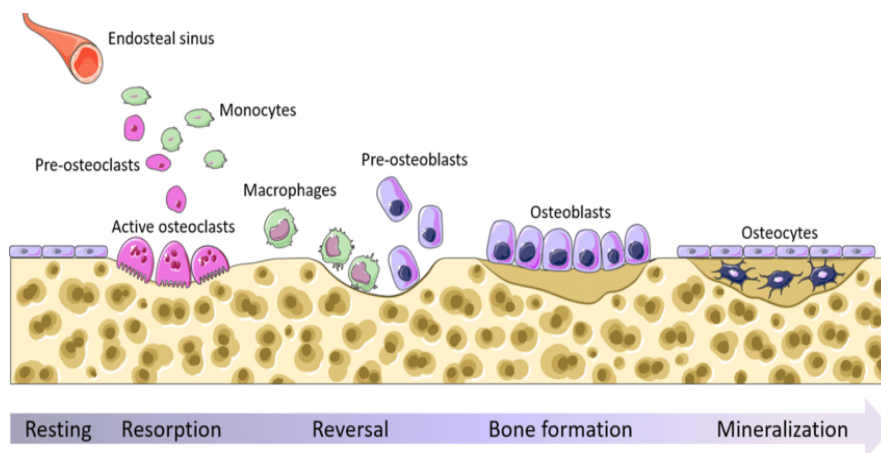


Figura 2. Esquema del proceso de remodelado óseo.

Los bifosfonatos van a interferir en ese proceso, disminuyendo la resorción por tanto viéndose favorecida la formación y consiguiéndose así un balance positivo de calcio en cuanto a la ganancia ósea¹¹.

¿Cómo interfieren concretamente?

Van a modificar los procesos bioquímicos de los osteoclastos reduciendo el número de lugares donde se llevará a cabo el proceso de resorción activa por pérdida de actividad del borde festoneado y el ensamblaje citoesquelético.

Hay que saber también que según estemos ante un bifosfonato compuesto por nitrógeno o sin él, el mecanismo de acción variará.

Bifosfonatos nitrogenados: Inhiben las enzimas responsables de la síntesis del colesterol, la vía mevalonato (concretamente la farnesilpirofosfato-sintetasa) induciendo con ello la apoptosis.

Bifosfonatos no nitrogenados : Se incorporan a los análogos no hidrolizables del ATP haciéndose citotóxicos y bloqueando la función del osteoclasto hasta su destrucción.

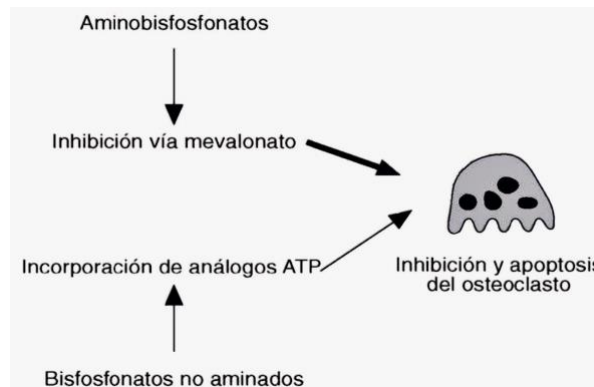


Figura 317 : Esquema de la actuación de los bifosfonatos sobre el osteoclasto.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, serán los bifosfonatos los fármacos de elección en el tratamiento primario de patologías óseas donde exista un desequilibrio en el proceso de remodelado, donde por un desajuste del proceso se vea incrementada la función resortiva mediada por los osteoclastos¹⁰. Como puede ser el caso de :

- Osteoporosis
- En la enfermedad de Paget
- En la hipercalcemia tumoral maligna
- En metástasis óseas
- En lesiones osteolíticas del mieloma múltiple.

2.1.5 EFECTOS ADVERSOS

Los estudios demuestran escasos efectos adversos. Son bien tolerados por los pacientes cuando se usan correctamente, aunque derivados de su administración pueden aparecer efectos indeseados. Estos efectos los podemos clasificar en a corto y a largo plazo¹².

CORTO PLAZO:

Derivado de la administración oral:

1. Trastornos gastrointestinales
2. Aumento del riesgo de cáncer esofágico

Derivado de la administración intravenosa:

1. Reacción aguda ante la primera dosis: artralgias, mialgias, fiebre,...
(desaparecen a las 24-72 horas)
2. Hipocalcemia

Ambas vías:

1. Dolor óseo, articular o muscular
2. Trastornos inflamatorios oculares: uveítis, conjuntivitis.

LARGO PLAZO:

Ambas vías:

- 1. Osteonecrosis química de los maxilares**
2. Fibrilación auricular: algunos estudios los relacionan aunque no está demostrada la asociación directa.
3. Supresión del recambio óseo: mayor fragilidad ósea, menor capacidad para reparar microfracturas en los huesos.
4. Fractura femoral atípica.

2.2. OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR MEDICAMENTOS:

2.2.1-CONCEPTO

La American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) definió osteonecrosis maxilar como:

“ Presencia de hueso expuesto en la región maxilo-facial que no cura tras 8 semanas desde la identificación de la lesión, en un paciente que no ha recibido previamente radioterapia en la región pero que tiene una historia de tratamiento anterior o actual con bifosfonatos”. Esta definición fue matizada en 2014 por La American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons (AAOMS) quedando de la siguiente manera: “presentar una

historia de tratamiento anterior o actual con agentes antiresortivos o antiangiogénicos” cuando se llegó a la conclusión de que había otras sustancias como los anticuerpos monoclonales, denosumad, que podrían desencadenar esta patología y por tanto no eran solo los bifosfonatos los potenciales responsables del proceso. Siendo esta la última definición aceptada para la osteoradionecrosis por medicamento¹

2.2.2-FACTORES PREDISPONENTES

Hay que saber que es más prevalente su aparición en el maxilar inferior que en el superior así como es más frecuente que se desarrolle estando sometido a tratamiento endovenoso que en su forma oral (Tabla 2)¹⁴ y que presenta un riesgo acumulativo, llegando a alcanzar al 21% de los pacientes en tratamiento a los 3 años

Tabla 2 . Principales diferencias en la aparición de osteonecrosis del maxilar inferior según su vía de administración

| TRATAMIENTO ORAL | TRATAMIENTO ENDOVENOSO |
|---|---|
| Infrecuente: 0,01-0,04% | Relativamente frecuente: 0,8-12% |
| Tratamiento prolongado (de 3 a 10 años) | Tratamientos más cortos (de 9 a 14 meses) |
| Lesiones más pequeñas | Lesiones más grandes |
| Mejor pronóstico | Peor pronóstico |

Por otro lado existen ciertos factores¹⁵ que hacen más predisponente su aparición, muchos de estos factores están relacionados directamente con nuestra actividad.

Los factores son:

- Tratamientos oncológicos
- Neoplasia avanzada
- Consumo de glucocorticoides
- Diabetes
- Exodoncia dental
- Implante dental
- Cirugía oral

- Enfermedad periodontal
- Mala higiene oral
- Ausencias piezas dentales
- Traumatismos locales de repetición (Prótesis)
- Consumo de Tabaco/ Alcohol

2.2.3-SITUACIONES CLÍNICAS

¿Frente a qué situaciones clínicas nos podremos encontrar al tratar a pacientes en terapia con antiresortivos?

Pues puede darse el caso de que no se desarrolle osteonecrosis, entonces el protocolo propuesto por la AAOMS estará en función del tipo de BF que tenga prescrito el paciente:

Bifosfonatos intravenosos

Antes y durante los 3 primeros meses de tratamiento:

- Motivación e instrucciones/refuerzo de técnica de higiene oral para prevenir posibles focos sépticos.
- Llevar acabo terapia conservadora así como extracciones de dientes con pronóstico dudoso.
- Identificar y eliminar posibles traumas por prótesis

Durante el tratamiento:

- Revisión periódica y terapia conservadora si procede
- En dientes con pronóstico incierto, llevar a cabo endodoncia.
- Interrupción del fármaco si las condiciones sistémicas lo permiten y el tratamiento lo requiere

Después del tratamiento:

- Rehuir de tratamientos quirúrgicos
- Motivación en la higiene oral

Bifosfonatos orales

Antes del tratamiento:

- Se podrá llevar a cabo cualquier tratamiento.
- Se podrán llevar a cabo cirugía en los primeros 3 años de tratamiento.

Durante el tratamiento:

- Sin factores de riesgo y tomando bifosfonatos desde hace menos de 4 años se podrá llevar a cabo cualquier tipo de tratamiento dental y quirúrgico.
- Más de 4 años de tratamiento o menos de 4 pero con factores de riesgo, se recomendará la interrupción del fármaco 2 meses antes de la cirugía si las condiciones sistémicas son favorables para ello retomándose cuando haya cicatrizado el hueso de forma completa.

Después del tratamiento:

- Se podrán llevar a cabo cirugías de forma selectiva
- Motivación en la higiene oral.

Si estamos ante una osteonecrosis, existe un consenso entre la SECOM 2009, AAOMS 2009 Y AAOMS 2014 que ha pormenorizado un protocolo^{16,18} basado en los estadios en los que va evolucionando la patología (y la forma de proceder en cada caso)

Estadio 0: No hay evidencia de hueso necrótico expuesto pero sí radiológicos y clínicos así como sintomatología inespecífica.

Estadio 1: Hay hueso necrótico expuesto, están asintomáticos y sin evidencia de infección. Se pueden encontrar hallazgos radiográficos alveolares similares a los que aparecen en estadio 0

Estadio 2: Hay hueso expuesto necrótico y/o fístula intraoral, hay sintomatología (dolor) así como infección. Se encuentran hallazgos radiográficos similares a los del estadio 0 y 1

Estadio 3: Hay hueso expuesto y necrótico y/o fístula intraoral además de dolor e infección así como una o más de estas patologías:

- Fracturas patológicas
- Fístula extra-oral
- Comunicación oro-nasal y oro-antral
- Osteolisis que se extiende hacia el borde inferior de la mandíbula o suelo del seno maxilar.

2.2.4- PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La comunidad científica internacional en común consenso determina la importancia de las medidas preventivas²¹ como la mejor estrategia terapéutica frente a pacientes en tratamiento con agentes antiresortivos. Así como que no se conoce una terapia completamente efectiva para el tratamiento de patología en cuestión²⁴.

Teniendo en cuenta esto, aquellos pacientes que deban ser tratados de forma continuada o eventual con este tipo de fármaco tendría que pasar por la consulta del odontólogo para una revisión exhaustiva de su cavidad oral previa al tratamiento con antiresortivos²¹, sabiendo que hay determinados tratamientos más invasivos que de ser necesario llevarlos a cabo, deberá transcurrir un periodo de un año antes de comenzar con la terapia de bifosfonatos como es el caso de la colocación de implantes o los tratamientos de conductos.

Si el paciente es portador de prótesis removible o se le va a colocar una debemos asegurarnos que los bordes de la misma no supongan un riesgo de lesión de las mucosas.

Hay autores que defiende la predictibilidad del desarrollo de osteonecrosis por consumo de bifosfonatos mediante biomarcadores séricos, determinándose esa susceptibilidad con un test de laboratorio (la prueba del telopéptido C-terminal)¹³ aunque las publicaciones más recientes refutan esa posibilidad y dejan la puerta abierta al estudio de biomarcadores angiogénicos y endocrinos, siendo estos los que tendrían verdadero valor predictivo²⁵.

Para el tratamiento de la patología debemos clasificar al paciente en las categorías antes descritas, eso determinará la estrategia terapéutica^{16,18} a seguir.

Si estamos ante un paciente de RIESGO no será necesario tratamiento farmacológico ni quirúrgico solo medidas preventivas (explicarles su condición especial de susceptibilidad y enseñanza de higiene oral así como de hábitos saludables²³) y seguimiento.

Al encontrarnos con un paciente en ESTADÍO 0 este va a presentar síntomas inespecíficos aunque no hay hueso necrótico. Nuestra tarea aquí será controlar esos síntomas con la administración de antibióticos y analgésicos, así como hacerle un seguimiento estrecho ya que es común una evolución progresiva de la patología a estadios más graves.

Si el paciente está en un ESTADÍO 1: Encontraremos a pacientes asintomáticos, sin evidencia de infección, pero que presentan hueso necrótico. Haremos interconsulta con el especialista que le prescribió el antiresortivo por si pudiera ser retirado durante un periodo de tiempo hasta encontrar mejoras en el hueso, además insistiremos en el establecimiento de buenos hábitos de higiene oral y añadiremos la realización de enjuagues con clorhexidina al 0,12% / 2 veces al día durante 15 días. En el caso de que apareciesen síntomas administraremos terapia analgésica y antibiótica.

Los pacientes en ESTADÍO 2 son sintomáticos, con infección evidente y hueso necrótico. Al igual que en el caso anterior haremos interconsulta con el especialista que prescribió el bifosfonato para valorar la posibilidad de un periodo de descanso del mismo. Insistiremos con la necesidad de mantener una buena higiene oral y estableceremos una rutina con enjuagues de clorhexidina al 0,12% cada 12 horas por 15 días. Para controlar el dolor y la infección prescripción de amoxicilina + ácido clavulánico 2000/125 mg cada 12 horas durante 15 días. Cuando el paciente sea alérgico a la penicilina: Levofloxacino 500 mg cada 24 horas durante 15 días. En el caso de que exista la presencia de tejido blando irritado sobre el hueso necrótico será conveniente llevar a cabo el desbridamiento del mismo para disminuir la carga bacteriana y favorecer así la sinergia con el tratamiento antibiótico.

El paciente en ESTADÍO 3 presentará además de infección evidente y necrosis una de las siguientes complicaciones: Fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oro-nasal u oro-antral, osteólisis del borde mandibular o del suelo del seno maxilar,...La estrategia aquí será exactamente igual que en el estadio anterior con la particularidad de que aquí vamos a hacer un desbridamiento más agresivo, no solo eliminaremos tejido blando sino que también secuestros óseos así como dientes implicados y otras entidades óseas involucradas que puede hacer que la resección sea tan grande que fuese necesaria la colocación en la misma intervención de placas y/u obturadores^{16,27}.

3. OBJETIVO

El objetivo principal de este trabajo es revisar el nivel de conocimiento científico actual acerca del uso de los bifosfonatos y sus posibles complicaciones a nivel oral, para ello se hizo un análisis de la bibliografía existente en referencia al tema.

Como objetivos secundarios se pueden establecer:

- Determinar un protocolo para intervenir de forma segura a pacientes en tratamiento con antiresortivos.
- Necesidad de dar a conocer a los pacientes la importancia (por ende los riesgos) de prescribir estos fármacos.
- Analizar los posibles factores predisponentes que hacen más vulnerables a los pacientes a los que se le administran.

4. METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA

Con respecto a la metodología utilizada para llevar a cabo la búsqueda vamos a iniciarla haciendo uso de bases de datos como Pubmed y buscadores como Google Académico.

Una vez seleccionado los artículos de nuestro interés, que serán aquellos que relacionen los bifosfonatos con la osteonecrosis de los maxilares, hicimos una evaluación crítica de la información encontrada, descartando aquellos artículos carentes de rigor.

En PUBMED : Nos basaremos principalmente y de forma escalonada, según impacto de la investigación, juicio y evidencia empleada en:

- Meta-análisis.
- Revisión sistemática.
- Revisión.
- Casos clínicos.

Para la búsqueda vamos a utilizar el siguiente criterio:

- “Biphosphonates” AND “oral osteonecroses”

Utilizando como criterios de inclusión:

- 1- Fecha de publicación: artículos de los últimos 5 años.
- 2- Tipo de artículos: meta-análisis, revisión sistemática, revisiones.
- 3- Selección de idiomas: inglés.
- 4- Disponibilidad de texto: texto completo.
- 5- Especies: realizados en humanos.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- 1) Artículos duplicados.
- 2) Artículos que tratando del tema se desviaban hacia otras cuestiones que no eran las que nos planteábamos (implantes, cáncer, osteoporosis...).

En la utilización del portal Google Académico la estrategia de búsqueda fue menos específica y compleja, introduciendo en el buscador el término “osteonecrosis por bifosfonatos en maxilares” y seleccionando aquellos enlaces de fecha a partir de 2016 .

5. RESULTADO DE LA REVISIÓN

-La selección de artículos en **Pubmed** comenzó con la introducción de los términos “biphosphonates” AND “oral-osteonecroses” y sin ningún criterio de inclusión nos aparecieron 1410 artículos que pasaron a ser 46 tras introducir los criterios de inclusión anteriormente explicados, eliminamos los duplicados que serian 22 artículos y aquellos que no se relacionan exactamente con lo que buscamos, 25 artículos, así como 11 que tras la lectura tampoco nos interesan quedando un total de 10 artículos finalmente.

-En la búsqueda en el portal **Google Académico** dio lugar a 567 resultados.

Los artículos finalmente utilizados en la elaboración de este trabajo son los que aparecen en la tabla n 4, Además se añade un diagrama de flujo del proceso de selección. (Diagrama1)

Tabla 4

| AUTOR / AÑO PUBLICACIÓN | TIPO ARTÍCULO | OBJETIVO | CONCLUSIÓN |
|---|----------------------|---|--|
| Bermudez-Bejarano EB, Serrera-Figallo MA, Gutierrez-Corrales MM, Gutierrez Perez JL AÑO 2016 | REVISIÓN | Agrupar las opciones terapéuticas para la osteonecrosis de la mandíbula(ONM) en 7 protocolos diferentes y poder valorar su efectividad en relación con la etapa de ONM | Los resultados de los 7 protocolos evaluados sobre las lesiones por osteonecrosis se pueden utilizar para predecir cual de ellos obtendrá mejores o peores resultados, tanto en general como en cada etapa individual. |
| Kuroshima s, Sasaki M, Sawase T. AÑO 2019 | REVISIÓN | Presentar la información más reciente en MRONJ (Medication-related osteonecrosis of the jaws). Epidemiología, factores desencadenantes, factores de riesgo, patología y tratamiento | Se debe tener precaución cuando el tratamiento dental, incluida la terapia con implantes, se realiza en pacientes que reciben: bifosfonatos,denosumad e inhibidores de la angiogénesis. Necesidad más evidencia científica entre MRONJ y edad avanzada |
| Di Fede O, Panzarrella V, Manceri R, Fusco V, Bedoni A. AÑO 2017 | REVISIÓN | Describir el nuevo paradigma de la sociedad italiana de patología oral y medicina. Determinar medidas preventivas ante pacientes con riesgo de ONM | ONM es una patología rara pero altamente debilitante. El número de pacientes en tratamiento está en constante aumento.El papel del odontólogo es importante en la prevención de la enfermedad. |
| Tasdogan N, Mayer B, Hussein H, Zolk O. AÑO 2017 | REVISIÓN SISTEMÁTICA | Evaluar los efectos de las intervenciones versus ningún tratamiento, placebo o un control activo para la profilaxis de MRONJ en personas expuestas a fármacos antiresortivos o angiogénicos. Evaluar los efectos de las intervenciones no quirúrgicas o quirúrgicas versus ningún tratamiento, placebo o un medicamento activo en pacientes con MRONJ manifiesto. | Se obtuvieron pruebas de que los exámenes dentales en intervalos de 3 meses y los tratamientos preventivos pueden ser más eficaces que la atención estándar para reducir la incidencia de MRONJ en individuos que están en tratamiento con bifosfonatos. |
| Nicolatau-Galitis O, Mendes R A, Ripamonti C, Hope S. AÑO 2019 | REVISIÓN | Descubrir la incidencia y la patogenicidad así como la fisiología de MRONJ y proporcionar orientación a los odontólogos con respecto a la detección, el tratamiento profiláctico, diagnóstico y manejo de pacientes con esta afección. | MRONJ es una patología rara pero potencialmente grave, el desarrollo de la misma puede comprometer el tratamiento odontológico.Los odontólogos tienen un papel fundamental en la prevención de MRONJ por ello la necesidad de tener la capacidad de identificar los pacientes en riesgo y el tratamiento profiláctico requerido. |

| | | | |
|--|-----------------------------|--|---|
| <p>Ruggiero SL, Fantasia J, Carlsar E.</p> <p>AÑO 2006</p> | <p>REVISIÓN</p> | <p>Basándonos en datos disponibles y las experiencias de otros autores intentaremos determinar unas pautas en el diagnóstico y tratamiento de MRONJ y enfatizar el importante papel del odontólogo en el manejo de los pacientes afectados</p> | <p>Aunque la patogenia de ONM sigue sin estar clara, los bifosfonatos son los responsables de que se produzcan esta entidad clínica relativamente nueva. La revisión de la hª médica del paciente y el examen oral es actualmente el medio más efectivo y sensible para detectar ONM, los odontólogos están en una posición única para identificar y diagnosticar este proceso en una etapa temprana.</p> |
| <p>Egnia A, Bagan L, Cardona F.</p> <p>AÑO 2020</p> | <p>REVISIÓN</p> | <p>Actualizar los tipos de medicamentos asociados con la ONM para analizar los aspectos fundamentales y describir el nivel de evidencia disponible.</p> | <p>Actualmente no se conoce una terapia efectiva para el tratamiento de la ONM por lo tanto para evitar nuevos casos es esencial que todos los profesionales de la salud bucal estén completamente actualizados en los aspectos etiopatogénicos de la enfermedad y estar al tanto de aquellos medicamentos que se consideran un riesgo.</p> |
| <p>Lorenzo-Pouso A, Perez-Sayans M, González-Palanca S, Bagan J, García- García A.</p> <p>AÑO 2018</p> | <p>REVISIÓN SISTEMÁTICA</p> | <p>El objetivo fue identificar los biomarcadores disponibles para predecir la relación entre bifosfonatos y la aparición de osteo-necrosis mandibular.</p> | <p>La revisión sugiere que actualmente no hay marcadores útiles disponibles para evaluar el riesgo de ONM sin embargo con este trabajo se indica que un cambio de paradigma de biomarcadores de recambio óseo a angiogénesis así como marcadores endocrinos podrían arrojar luz sobre esta búsqueda.</p> |
| <p>Gavaldá C, Bajan J.</p> <p>AÑO 2015</p> | <p>REVISIÓN</p> | <p>El presente estudio ofrece una revisión y actualizaciones de la literatura sobre los métodos de diagnóstico existentes y clasificación del de la ONM con miras a facilitar el tratamiento más temprano y efectivo.</p> | <p>La ONM es una complicación importante de la exposición a bifosfonatos u otros antiresortivos y aunque su revalencia es baja, puede plantear problemas de gestión. La definición ,el diagnóstico y la clasificación de la ONM han evolucionado desde que Marx informó del 1º caso en 2003.</p> |

| | | | |
|--|-----------------|---|---|
| <p>Rodriguez-Lozano FJ, Oñate-Sanchez RE.</p> <p>AÑO 206</p> | <p>REVISIÓN</p> | <p>El manejo clínico de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación (MRONJ) en pacientes tratados con bisfosfonatos y otros agentes antirresortivos está sujeto a controversia.</p> <p>La Asociación de Cirujanos Orales y Maxilofaciales americana (AAOMS) ha desarrollado pautas para el correcto manejo del trastorno que han sido y actualizados en este artículo.</p> | <p>Actualmente todavía se recomienda que la gestión de MRONJ se decida de acuerdo con etapa de la enfermedad: se prefiere el tratamiento conservador en las primeras etapas sin síntomas, mientras que es preferible el manejo quirúrgico en el caso de exposición ósea con síntomas.</p> |
|--|-----------------|---|---|

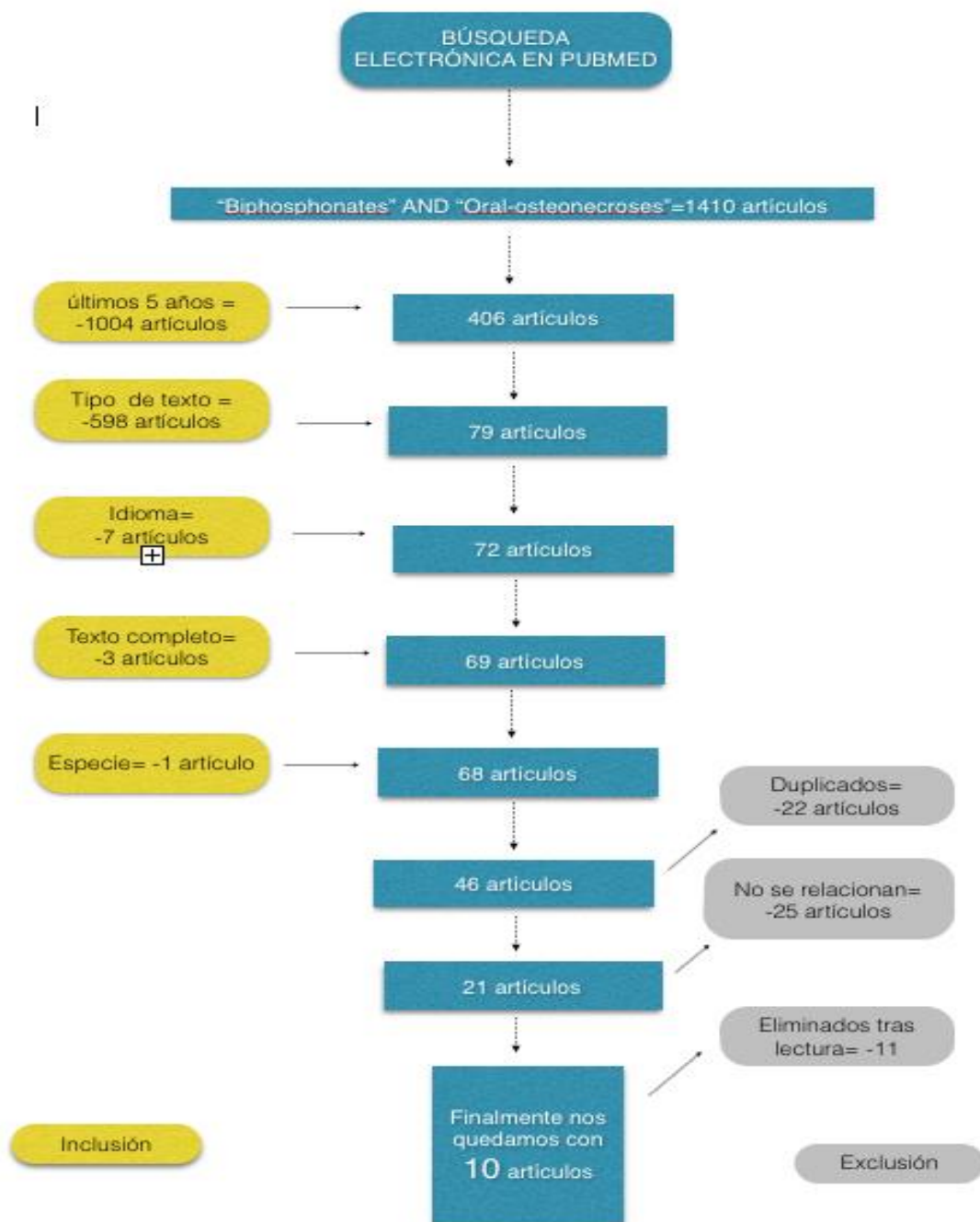


Diagrama 1. Proceso de selección de artículos.

6. DISCUSIÓN

Tras la revisión llevada a cabo en este trabajo podemos afirmar que el envejecimiento poblacional es una realidad a la que se enfrentan la mayoría de los países desarrollados, esto supone tener que lidiar con patologías derivadas del deterioro asociadas al envejecimiento¹⁹ así como con enfermedades crónicas de larga evolución, día a día. Para muchas de esas patologías estarán indicados los bifosfonatos a los que no sólo se les atribuyen la capacidad de alterar la acción de los osteoclastos sino también la de presentar acción antiinflamatoria y de inhibición de las placas arterioscleróticas. Es por tanto una realidad, que la probabilidad de que un paciente en tratamiento con antiresortivos necesite tratamiento odontológico, se haya multiplicado. Habíendose difuminado mucho el perfil típico de este tipo de paciente.

Tras analizar diversos estudios podemos afirmar que los bifosfonatos se consideran medicamentos seguros y efectivos pero que igual que el resto de fármacos, no están exentos de efectos adversos y estos no deben pasar inadvertidos²². El más importante de todos, por lo potencialmente grave que resulta, es la osteonecrosis mandibular, esto nos coloca en la primera línea de combate al tratarse de una complicación que afecta al área oral, nuestro ámbito de competencia²³. Máxime si determinados estudios como los de Eguia et al.²⁴ concluyen con que a fecha de enero de 2020, clasifica a la patología dentro de aquellas a las que no se las conoce aún terapia efectiva (en la misma línea que autores como Kuroshima et al.). Según este estudio, cada día la lista de medicamentos a los que se les puede atribuir el generar ONM es más larga. Han pasado 15 años ya desde que conocemos la posibilidad de que aparezca ONM (aunque podemos tener constancia de ella desde finales del siglo IXX/ principios XX, entonces ya fue descrita por Hellstein y col²³) y a pesar de que existen diversas formas de abordarla, a ninguna de estas terapias se las puede calificar de definitiva.

Tras el análisis de la literatura de autores como Rodríguez-Lozano²⁷ et al. es razonable pensar que el abordaje terapéutico estará en relación con el estadio de la enfermedad en el que se encuentre el paciente. En las primeras etapas, cuando aún no hay exposición ósea, el tratamiento podrá ser más conservador, entendiendo como tal: refuerzo de higiene oral, controles periódicos, enjuagues con clorhexidina y si el

facultativo lo considera, administración de terapia antibiótica. El antibiótico de elección será Amoxicilina con o sin Acido Clavulánico de 500 o 1 gramo, según caso, Clindamicina de 300 mg en pacientes alérgicos a la penicilina o bien Azitromicina 500 mg. Con esto conseguiremos mejorar la sintomatología y estabilizar la osteonecrosis en la medida de lo posible. Se comprobó que si estas medidas eran combinadas con otras también conservadoras como la ozonoterapia, el oxígeno hiperbárico y el tratamiento con láser de baja potencia los resultados eran más satisfactorios aunque no comparables con los que se obtendrían con cirugía.

En situaciones de exposición con sintomatología el manejo quirúrgico será el adecuado. Cuando el paciente se encuentra en una fase más avanzada (II,III) el enfoque será quirúrgico, pudiendo ir de un tratamiento menos radical como sería el caso del desbridamiento o cirugía conservadora del hueso necrótico y tejidos adyacentes, a uno con mayor morbilidad como pudiera ser la resección segmentaria cuando la primera opción no haya resultado efectiva.

Como postula Lorenzo-Pouso et al.²⁵ en su artículo, Marx, el mismo que en 2003 describe de forma concreta la ONM y la relaciona con los bifosfonatos, determina en 2007 la posibilidad de predecir la aparición de la misma estudiando unos valores séricos (telopéptido C-terminal) mediante un test de laboratorio. Si el conteo del péptido estaba por debajo de 100 pg/ml el riesgo era alto, si se encontraba entre 100-150 pg/ml el riesgo era moderado y valores por encima de 150 pg/ml se consideraba de riesgo mínimo. Más tarde se demostró que este marcador era ineficaz, los valores que resultaban estaban más relacionados con el efecto farmacológico del bifosfonato que se le administraba al paciente que con las propias características serológicas del mismo. Desde entonces no hay consenso por parte del comité científico, que se esfuerza en encontrar un biomarcador que realmente resulte efectivo. Una de las limitaciones con la que se encuentran es el número de casos para el muestreo ya que se trata de una complicación relativamente con baja incidencia. Por tanto se puede concluir con que actualmente no existen marcadores efectivos. Todos los esfuerzos en este sentido van encaminados ahora hacia otras perspectivas pero que aún no han dado lugar a resultados fiables y es que la mejor forma de hacer frente a

esta grave patología es la prevención²² y esta sería mucho más fácil con unos biomarcadores efectivos.

Con respecto a la importancia de la prevención hay unanimidad entre los autores. Por hacer mención a alguno de ellos tanto para Beth-Tasdogan et al.²¹, Di fede et al.²⁰, Gavaldá et al.²⁶ poner el foco en los factores de riesgo es fundamental para tener clasificado al paciente y así saber con que nos podríamos encontrar y como manejar la situación para que sea lo más favorable posible. Si bien es cierto, estos factores de riesgo los podemos dividir en tres niveles²⁰: factores sistémicos (otras patologías concomitantes, polimedicación, tratamiento con quimioterapia...) factores del fármaco (potencia del bifosfonato, vía de administración, duración del tratamiento) y factores orales. Será sobre estos últimos donde nosotros debemos estar vigilantes, en una etapa previa a la instauración del tratamiento con antiresortivos y luego de forma continuada, con el fin de mantener la salud oral e intentar identificar cualquier signo que nos haga sospechar. Cuanto más temprano sea el tratamiento más efectivo y menos complejo será. Para ello es fundamental un seguimiento exhaustivo, controles periódicos, esperando que la odontología preventiva²⁷ o restauradora minimice de forma considerable la flora bacteriana reduciendo de esta forma el riesgo de infección. En el caso de que el tratamiento requerido sea considerado invasivo (extracciones, tratamiento periodontal,...) será interesante la utilización de enjuagues previos de clorhexidina, la profilaxis con antibióticos, intentar llevar a cabo el procedimiento con técnicas mínimamente invasivas así como apoyarnos en medidas que favorezcan la cicatrización como PRFC (plasma rico en factores de crecimiento). Se podría plantear, si llegase el caso, hacer un descanso del medicamento de forma temporal, previa consulta con el especialista.

Si bien es cierto que hay autores que desaconsejan la interrupción del tratamiento por lo inoperativo que resulta (una vez suprimido, su acción va a permanecer meses en el metabolismo óseo) además del riesgo que puede suponer ya que pueden estar prescritos por patología realmente graves.

Aunque la fisiopatología del proceso por el que tiene lugar la ONM tras la administración de bifosfonatos resulta desconocido¹⁹, a día de hoy se apoyan 3 posibles teorías para explicar su etiología:

- 1- Condiciona un proceso inflamatorio que se explica teniendo en cuenta que los osteoclastos y los monocitos derivan de una misma extirpe celular (granulocitos/monocitos) por lo que es plausible que los bifosfonatos repercutan en la acción de macrófagos.
- 2- Inhibición de la angiogénesis.
- 3- Adicción a la matriz ósea de *forma semipermanente* y produce una inhibición de la acción de los osteoclastos con la consecuente supresión del recambio óseo.

Teniendo en cuenta esto, si para llevar a cabo un tratamiento dental de los considerados invasivos, el paciente tiene que hacer un descanso de meses del antiresortivo, el odontólogo puede no considerar siquiera esa posibilidad, aunque es una decisión que debe ser consensuada con el especialista¹⁸ y ante determinadas situaciones será recomendable hacerlo^{19,20}.

Expuesto lo anterior podemos entender la relación existente entre bifosfonatos y osteonecrosis pero ¿Porqué es una situación casi exclusiva de los maxilares si el metabolismo óseo se ve afectado de forma integral?. Para contestar a esta cuestión tenemos que hablar de otros agentes que entran en juego en la cavidad oral y que son las bacterias. Una flora bacteriana patógena (especialmente *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Staphylococcus*) hace que se produzca un aumento en el número de citoquinas circulantes frente a unos macrófagos que también han sufrido un deterioro. A esto hay que unirle que será en los maxilares donde se llevará a cabo el proceso de remodelación ósea más significativo²³. Si a esto le añadimos una intervención invasiva como es el caso de una exodoncia, colocación de implantes, un tratamiento periodontal, ... (aunque de forma muy excepcional puede producirse incluso de forma espontánea, sin necesidad de intervención que la desencadene), es fácil de entender que preferentemente esta complicación se produzca a nivel oral.

Como nos muestran autores como Gabaldá, Bagan et al²⁶. el diagnóstico será básicamente clínico, veremos exposiciones óseas que pueden ser unilocales o en más de un lugar. Con la particularidad que pueden ser asintomáticas y permanecer así por un largo periodo de tiempo o darse la situación contraria, que aparezcan los signos y síntomas (dolor, hinchazón gingival, eritema, movilidad dental, parestesia, en

ausencia de cualquier patología que lo explique) antes que sea clínicamente detectable la exposición. Los hallazgos radiográficos también serán variables pudiendo encontrarse desde radiotransparencias de diversa intensidad a radiopacidad o incluso puede darse ausencia total de signos radiográficos, por lo que los resultados obtenidos tras estudio radiográfico nunca serán determinantes para el diagnóstico cuando no hay exposición ósea²⁶.

No debemos olvidar que otro factor agravante es el consumo de tabaco²¹, igual que para otras patologías orales, es una conducta de riesgo para la salud oral, nosotros debemos informar al paciente de tal hecho.

7. CONCLUSIONES

Según la información obtenida con nuestra revisión podemos concluir que:

- 1- Es de gran importancia la identificación inmediata de los pacientes en tratamiento con bifosfonatos para ello será vital una correcta anamnesis así como valorar posibles factores de riesgo asociados que pudieran favorecer la aparición de ONM.
- 2- El trabajo interdisciplinario odontólogo/especialista será crucial para la minimización de los riesgos así como para la mejora en la calidad de vida del paciente en tratamiento con bifosfonatos.
- 3- Antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, el especialista debe dar información concreta al paciente sobre los riesgos y deberá remitirlo a la consulta del odontólogo para una revisión integral. El odontólogo explicará al paciente la necesidad de mantener la salud en su cavidad oral para poder evitar complicaciones en el futuro.
- 4- Una vez iniciado el tratamiento con estos fármacos, planificar con el paciente controles periódicos, incidiendo en la gran importancia del diagnóstico temprano ante cualquier patología que pudieran aparecer con el fin de evitar complicaciones.

- 5- Actualmente no existe forma de preveer si se va a producir la ONM en un paciente en tratamiento con bifosfonatos. Tampoco existe terapia efectiva para la ONM por ello la prevención se considera la única arma que poseemos los odontólogos para hacerle frente.
- 6- Para el manejo de los pacientes afectados por ONM como opciones terapéuticas, el odontólogo seguirá un protocolo pormenorizado por estadios (establecido por SECOM/AAOMS) que capacitará al profesional a abordar, en la medida de lo posible, esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Giribone J, Cataguetto P. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: What the dentist must know today. *Odontostomatología* 2013; 15(1): 21
- 2- Marx RE. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteoperosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(11):1567-75
- 3-Ruggiero SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62 (5): 527-34
- 4- Bagan JV. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(2):120-3
- 5-Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaw associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-07
- 6- Pelaez A. Tesis Doctoral "Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos en el principado de Asturias. Caracterización clínica y evolutiva. Diagnóstico por la imagen, análisis densitométrico y microtomografía computerizada" Universidad de Oviedo. Oviedo; 2013
- 7-Rogers MJ, Gordon NP, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. 2000; 15: 2961-2978.
- 8-Hawkins Carranza F., Jódar G, Martínez Díaz-Guerra G. Molecular basis for the mechanism of action of Bisphosphonates. 2008; 9 (5) : 169-171
- 9- M. Mycek farmacología 2ªed, Mc Graw Hill 2004
- 10-Atanes-Bonome P, Atanes-Bonome A, Ríos-Lage P, Atanes-Sandoval A.D. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. 2014: 40(3);143-148.
- 11- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. et al. Bisphosphonates of Action and Role in Clinical Practise. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(9):1032-1045.
- 12- Vidal MA, Medina C, Torres LM, Seguridad de los bifosfonatos. *Rev Soc Esp Dolor* 2011; 1: 43-55.
- 13-Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster D, Ebeling P, Felsenberg D. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J. Bone Miner Res.*, 2007; 22:1479-1491.

- 14- Bidas S, Chambrón Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and RMI spectrum of finding in 32 patients. *Clin Radiol*.2008;63:71-77
- 15- Sigua-Rodriguez EA, Da Costa Ribeiro R, Ramos de Brito AC. et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Review of the Literature. *Int J of Dent* 2014: 192320.
- 16- Ruggiero, SL; Dodson, TB;Fantasia, J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Update. *J Oral Maxillofac Surg*.2014; 72(10): 1938-56.
- 17-Kanterewicz E. Bisphosphonates. *Rev Española Reumatología*. 2004; 31(1):9-12.
- 18- Bermúdez-Bejarano EB, Serrera-Figallo MÁ, Gutiérrez-Corrales A, Romero-Ruiz MM, Castillo-de-Oyagüe et al. Analysis of different therapeutic protocols for osteonecrosis of the jaw associated with oral and intravenous bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22 (1):43-57.
- 19-Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication related osteonecrosis of the jaw: A literature review.*J oral Biosciences*.2019;61:99-104.
- 20-Di Fede O, Panzarella V, Manceri R, Fusco V, Bedogni A et al. The dental management of patients at risk of medication related osteonecrosis of the jaw: New paradigm of primary prevention. *Biomed Research International*.2018;2018:1-10.
- 21-Beth-Tasdogan N, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Intervencions for managing medication related osteonecrosis of jaw. *Cochrane*.2017;10:1-57.
- 22-Nicolatau-Galatis O, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S. Medication related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis and treatment.*OOOO oral medicina*. 2019;127:117-135.
- 23-Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *OOOOE*.2006;102 (4): 433-441.
- 24-Egnia A, Bagan L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med oral Pat oral Cir buccal*. 2020; 25(1):71-83.
- 25-Lorenzo-Pouso A, Pérez-Sayáns M, González -Palanca S, Bagan J, García-García A. Biomarkers to predict the onset of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.2019;24(1):26-36.
- 26-Gavaldá C, Bagan J. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. *Med Oral Pat Oral Cir Bucal*. 2016; 21(3):260-270.

27-Rodríguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez RE. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. *Med Oral Pat Oral Cir Bucal*.2016;21(5): 595-600.



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

MARGARITA SANTO DE LOS SANTOS

con DNI... 47003001-Valumno/a del Grado en Odontología de la Facultad

de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:
"PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE OSTEONECROSIS POR
"BIFOSFONATOS"

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso
2019/2020, es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de
fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de
carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a
título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la
fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se
modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de
Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados
determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que
pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla...15.....de...MAYO.....de 20..20...

(Firma del interesado)

Fdo.: MARGARITA SANTO DE LOS SANTOS

