

**Osteonecrosis de los maxilares por Bifosfonatos: hallazgos
radiográficos tempranos.**

Revisión narrativa

Estudiantes:

Cristóbal Eduardo Donoso Huerta

Bárbara Beatriz Ramos Cantillana

Docente tutor:

Dra. Elisa del Carmen Parraguez López

Asignatura:

Radiología Avanzada

Introducción

La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ONMM) es una complicación que puede afectar a pacientes que reciben terapias antirresortivas como Bifosfonatos. En la actualidad, estos medicamentos son utilizados para el tratamiento de la osteoporosis y de metástasis óseas. (1)

Clínicamente en la Osteonecrosis se pueden observar pequeñas lesiones localizadas y asintomáticas llegando hasta extensas áreas de necrosis con destrucción ósea severa, lo que afecta gravemente la calidad de vida de estos pacientes. (1)

Podemos describir este cuadro como crónico, impredecible y agresivo. El objetivo de su tratamiento es la paliación de síntomas y evitar su progresión. Por esto, el tratamiento de elección es principalmente el manejo conservador, sobre todo para los primeros estadios, dejando las terapias más invasivas, como cirugía, para los casos más complejos y severos. (1,2)

Diversos estudios afirman que el primer signo de esta enfermedad podría ser radiográfico, lo que podría permitir obtener un diagnóstico precoz de esta enfermedad teniendo un rol fundamental en el tratamiento temprano de ella. (1,3) Sin embargo, esto depende completamente del seguimiento que se haga a los pacientes que reciben estos tratamientos y la importancia que se le dé a su salud oral. (3)

El objetivo principal de este estudio es determinar desde qué estadio es posible pesquisar alteraciones imagenológicas y reconocer secundariamente, cuál es la técnica más adecuada para identificarlas, permitiéndonos así un diagnóstico oportuno en los primeros estadios de la enfermedad.

Creemos que esta revisión podría ser un aporte para establecer un protocolo para que todo tratante que indique terapias con bifosfonatos tenga en cuenta consideraciones previas y realice seguimiento pertinente de la salud oral de su paciente durante todo el tratamiento. Esto traería consigo grandes beneficios para el paciente, ya que se evitaría llegar a estadios más elevados que requieran intervenciones más invasivas.

En nuestra aún corta práctica clínica, hemos podido observar distintos casos en los cuales por desinformación y falta de seguimiento a los pacientes se ha llegado a estadios avanzados, lo que ha repercutido fuertemente en la calidad de sus vidas. Esto nos ha motivado fuertemente a recopilar información y ponerla a disposición de quien desee investigar sobre este importante tema.

Marco teórico

Para contextualizar el mecanismo de acción de los Bifosfonatos, debemos comprender su composición química, por lo que partiremos definiendo a estos medicamentos como análogos estructuralmente al pirofosfato, la diferencia es que en lugar de tener un oxígeno central (POP), tienen un carbono (PCP) y su molécula tiene dos cadenas laterales (R1 y R2), que varían dependiendo del producto. (2,4)

La primera cadena (R1) determina el enlace entre la hidroxiapatita al hueso, y la cadena R2 le dará la capacidad antirresortiva al tejido óseo. Además, esta última puede dividirse en dos grupos según tengan o no presente al nitrógeno. Las cadenas que contienen nitrógeno van a aumentar su potencia y también su toxicidad, viéndose asociadas mayormente a la inducción de ONMM. (4) La acción de estos medicamentos es inhibir la resorción ósea mediante el deterioro y la apoptosis de los osteoclastos. Lo que se traduce en la disminución del proceso normal de reabsorción ósea y claros beneficios clínicos. (4)

Los Bifosfonatos orales se absorben en el intestino delgado quedando disponible para el hueso entre un 1% a 10%. Los Bifosfonatos intravenosos (IV) son de absorción inmediata al hueso entre un 30% a 70% y el resto es excretado por los riñones. Esto se traduce en que la acumulación y absorción en el hueso es 142.8 veces mayor en los Bifosfonatos IV que en los orales y su acumulación prolongada aumenta la toxicidad. (4)

La Osteonecrosis puede ser definida como un efecto secundario del consumo de Bifosfonatos y clínicamente se observa como la exposición de hueso necrótico en los maxilares. Se observa con mayor frecuencia en pacientes que han sido tratados con Bifosfonatos IV y puede ocurrir espontáneamente, pero por lo general aumenta el riesgo con procedimientos médicos y odontológicos posterior a haber comenzado con este tratamiento. (4)

Los factores de riesgo locales más importantes que podrían influir mayormente en el inicio de Osteonecrosis de los maxilares son las cirugías de implantes, periodontales y exodoncias, ya que los Bifosfonatos inhiben la migración y proliferación de células epiteliales interfiriendo en el proceso natural de cicatrización y aumentando el riesgo de infección bacteriana. (1,2,4,5) Así mismo, las infecciones locales ya existentes o una reagudización de ellas podrían evolucionar en una Osteonecrosis de los maxilares. Es más, en diversos estudios se menciona que dentro de los pacientes que desarrollaron ONMM por Bifosfonatos IV, el 84% de ellos presentaban Periodontitis activa, un 29% Enfermedad de Caries dental, un 13% absceso dental y un 11% tratamiento endodóntico defectuoso. (4,5)

En cuanto a los factores de riesgo sistémicos, los pacientes oncológicos tienen mayor riesgo de desarrollar ONMM ya que los tratamientos que reciben afectan su sistema inmune, y es muy común que estos medicamentos sean recetados en compañía de Bifosfonatos para tratar a su vez las complicaciones óseas que pudieran producirse. (2,4) Pacientes con VIH y Diabetes también ven comprometido su sistema inmune lo que aumenta la incidencia de ONMM en ellos. (4,5)

Cuando la ONMM ya está instaurada en el paciente podemos clasificarla en cuatro estadios, los cuales van del 0 al 3 yendo desde el menos al más avanzado, las características de cada uno se presentan en el cuadro que contiene la clasificación descrita por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales en 2014. (1,2,4,6)(ver tabla 1)

Tabla 1. (6)

Estadio 0	Clínicamente no hay apariencia de exposición o necrosis del hueso. Radiográficamente Pérdida o reabsorción de hueso alveolar no atribuible a enfermedad periodontal crónica. Cambios en el patrón trabecular óseo y o hay hueso nuevo en los alvéolos que hubo extracción.
Estadio 1	Exposición de hueso necrótico o presencia de fistula. Asintomático. No hay presencia de infección. Puede presentarse con hallazgos radiológicos mencionado para el estadio 0 localizado en la región del hueso alveolar.
Estadio 2	Exposición de hueso necrótico o presencia de fistula. Sintomático. Presencia de infección e inflamación. Puede presentarse con hallazgos radiológicos mencionado para el estadio 0 localizado en la región del hueso alveolar.
Estadio 3	Exposición de hueso necrótico o presencia de fistula. Sintomático. Presencia de infección e inflamación, más alguno de los siguientes signos: hueso necrótico que se extiende más allá del alveolo, fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oral antral/oral-nasal, osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o piso sinusal.

El tratamiento de cada uno de estos estadios es principalmente paliativo y está enfocado en controlar la infección de los tejidos duros y blandos, para minimizar la progresión o aparición de la necrosis ósea, teniendo mejor respuesta cuando el diagnóstico y tratamiento son tempranos. (4,5). Como podemos observar en la tabla 1, los primeros signos son observables en exámenes imagenológicos, en radiografías panorámicas, por ejemplo, podemos observar áreas de osteólisis y osteoesclerosis mal definidas.(4) En el caso de la técnica radiográfica periapical, es posible observar cambios en la anatomía normal, como el ensanchamiento del espacio periodontal.(2,4) Otro tipo de examen, como la tomografía computada de haz cónico (TCHC), puede revelar con mayor certeza y nitidez el estado de destrucción del hueso, pudiendo ser esta la técnica imagenológica más útil para el diagnóstico temprano cuando la lesión aún no es visible clínicamente.(6,7,8,9)

En este contexto, surge el cuestionamiento, cuáles serían los posibles cambios que se pudieran visibilizar en estos estadios y de cuál sería el examen imagenológico que pudiera entregarnos una mejor respuesta para el diagnóstico temprano de ONMM.

Pregunta de investigación

“¿Cuáles son los signos imagenológicos tempranos de osteonecrosis en los maxilares de pacientes tratados con bifosfonatos?”

La estructura PICO fue utilizada para formular la pregunta y facilitar la revisión de artículos:

P:(Población, paciente de interés o problema): Pacientes tratados con Bifosfonatos que desarrollan ONMM.

I:(Intervención): Examen imagenológico desde estadios tempranos.

C:(Comparación): -

O:(Outcome o resultados): signos imagenológicos.

Objetivo general

Identificar los signos radiográficos tempranos de osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con Bifosfonatos

Objetivos específicos

- Identificar cambios anatómicos detectables en exámenes imagenológicos en pacientes tratados con Bifosfonatos.
- Identificar hallazgos radiolúcidos y radiopacos en distintas técnicas imagenológicas de exámenes en pacientes tratados con Bifosfonatos.
- Reconocer las técnicas imagenológicas más adecuadas para identificar los diferentes signos radiográficos tempranos en pacientes.

Materiales y métodos

A. Diseño.

Como enfoque metodológico este estudio corresponde a una revisión bibliográfica narrativa de la literatura respecto a la osteonecrosis por bifosfonatos y sus aspectos radiográficos. Se realizó una búsqueda en plataformas digitales: Clinicalkey, Scielo y Pubmed.

B. Palabras claves y operadores Booleanos

Se realizó la búsqueda de los diversos documentos utilizados en esta revisión en base, en las plataformas ya mencionadas, teniendo en cuenta que incluyeran los siguientes términos específicos necesarios para la realización de la revisión:

- "Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Associated" AND "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis" AND "surgery, oral"
- "Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Associated" AND "cone-beam computed tomography" AND "Radiographies, Panoramic"

C. Criterios de selección.

Las publicaciones seleccionadas deben cumplir con el requisito de abordar temas sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteonecrosis, la apariencia radiográfica de cada estadio de la enfermedad, además de los mecanismos de acción de los bifosfonatos. Desde el año 2008 en adelante. Publicadas en español y/o inglés. Texto completo.

D. Criterios de exclusión.

- Estudios no realizados en humanos
- Estudios que no incluyan los maxilares
- Estudios que no incluyan exámenes imagenológicos.

E. Muestra

Se seleccionaron 10 publicaciones sobre literatura científica que cumplan con los requisitos para esta investigación

F. Análisis e interpretación de datos.

A la información extraída de cada artículo seleccionado en relación al tema, se le analizó según los criterios aplicados y según sobre la información que puedan aportar a la revisión.

Resultados

La selección de los artículos para esta revisión narrativa se realizó luego de analizar 16 textos encontrados en los diversos motores de búsqueda, de los cuales 10 fueron utilizados para realizar esta investigación y al ser comparados, encontramos que en la mayoría de los pacientes las lesiones iniciales por osteonecrosis ocurren posterior a una extracción dental, siendo el sitio más común el cuerpo mandibular.

De los 10 artículos seleccionados, 7 (9,10,11,12,13,14,15) fueron comparados en la tabla 2, estos artículos corresponden a estudios clínicos en pacientes mientras que los otros 3 artículos (4,6,16) corresponden a artículos informativos que se utilizaron para respaldar los resultados obtenidos.

En cuanto a los hallazgos radiográficos, consignamos los signos radiográficos encontrados según cada estudio seleccionado para esta investigación, donde se incluye al autor, fecha de publicación, número de pacientes incluidos en cada estudio y los signos imagenológicos encontrados en cada uno de ellos (Tabla 2).

Tabla 2.

Autor	Año de publicación	Número de pacientes en estudio	Descripción radiográfica cualitativa
Kumar et al.	2007	3	Extensa zona radiolúcida, destrucción ósea con secuestros óseos.
Barragan et al.	2009	26	Lesiones escleróticas y radiolúcidas, secuestros óseos.
Olutayo et al.	2010	22	Destrucción ósea mixta esclerótica y lítica que afecta al hueso alveolar y basal, secuestros óseos.
Fleisher Kennet et al.	2014	10	Secuestro óseo y osteólisis.
Aghaloo et al.	2017	6	Pérdida ósea, engrosamiento del revestimiento mucoperióstico de los senos nasales, defecto en forma de cráter, trabeculación esclerótica, defectos líticos, secuestros óseos.
Soundia et al.	2018	23	Trabecular esclerótica, erosión cortical, reacción perióstica, secuestro óseo y defecto en forma de cráter.
Walton et al.	2019	70	Cambios líticos y escleróticos, reacción perióstica y secuestro óseo.

(9,10,11,12,13,14,15)

Los estudios expuestos en la tabla 2, abarcaron a 160 pacientes con ONMM en estadios avanzados y con el análisis de esto se pudo identificar hallazgos en imágenes radiolúcidos

como destrucción ósea, zona de osteólisis y radiopacos como secuestros óseos, trabeculado óseo esclerótico. Además se analizaron cambios anatómicos, tales como, la erosión de corticales, reacción perióstica, pérdida ósea y defecto en forma de cráter

En cuanto a los cambios según cada estadio de la ONMM, inicialmente en el *primer estadio*, no se describen cambios clínicos, sin embargo, bajo una detallada y exhaustiva búsqueda en exámenes radiológicos se podrían observar pequeñas zonas de osteoesclerosis en la cortical alveolar. Estos cambios leves son posibles de observar utilizando radiografía periapical y tomografía computarizada de haz cónico, siendo mucho más complejo en radiografía panorámica, por ser casi imperceptible. (6,11,12)

Nos encontramos con una situación similar en el caso del *segundo estadio*, donde clínicamente se presenta ulceración y radiográficamente existe un engrosamiento de la placa cortical del paciente. En este caso podría no observarse estos cambios en radiografía periapical, ya que las zonas de osteoesclerosis son visibles de forma más clara en la tomografía computarizada de haz cónico. En el caso de la radiografía panorámica, podría aún ser imperceptible o no concluyente. (4,12,13)

Para el *tercer estadio*, las manifestaciones clínicas son más severas, lo que se correlaciona con las manifestaciones radiográficas, donde aumentan claramente las zonas de osteoesclerosis. Esto hace que además de ser visible en tomografía computarizada de haz cónico, podamos observar estas lesiones en radiografías panorámicas con mucha más claridad. (6,12,13,14)

Aun así, detalles más exhaustivos y la extensión de la lesión seguirán siendo observables de mejor forma en la tomografía computarizada de haz cónico, siendo esta la técnica radiográfica elegida como la ideal para observar estos signos radiográficos desde estadios tempranos hasta los más severos. (12,13, 15,16)

Tabla 2. Resumen de resultados: hallazgos clínicos, radiográficos y técnicas radiográficas.

Estadio	Hallazgos clínicos	Hallazgos radiográficos	Técnica radiográfica a utilizar
---------	--------------------	-------------------------	---------------------------------

0	No	Engrosamiento generalizado de la placa cortical. Área focal de esclerosis que se extiende desde la placa cortical.	Periapical/TCHC
1	Sí	Engrosamiento de la placa cortical	TCHC
2	Sí	Destrucción ósea mixta esclerótica y lítica que afecta al hueso alveolar y al sequestro óseo basal.	Panorámica/TCHC
3	Sí	Destrucción ósea mixta esclerótica y lítica que involucra hueso alveolar y sequestro óseo basal, invasión del canal mandibular y antro maxilar, fractura patológica.	Panorámica/TCHC

Material adaptado de Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde F Vande, Vinckier F. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Bone: Radiological Pattern and the Potential Role of CBCT in Early Diagnosis. (12)

Teniendo en cuenta que la tomografía computarizada de haz cónico (TCHC), es la técnica radiográfica que más puede aportar al diagnóstico temprano de ONMM, vemos necesario explicar datos importantes a considerar en la revisión de este examen imagenológico en pacientes tratados con Bifosfonatos. (13,14)

Basado en diversos estudios en los cuáles se revisaron TCHC de pacientes con ONMM, Barragan et al. desarrolló un modelo (Figura 1) en el cuál podemos ver la progresión de este proceso patológico. (9)

El proceso inicia con la formación de uno o más cuerpos necróticos al interior del cuerpo mandibular, las trabéculas óseas se ven escleróticas. Al ir avanzando este proceso, y en un acto natural, el hueso necrótico se intenta eliminar, y lo hace por la zona que le represente menos resistencia, lo que va a variar según la zona del maxilar en el que se encuentre la zona necrótica. Esta parte del proceso representa los dos estadios más avanzados de la Osteonecrosis maxilar, donde podemos observar claros signos clínicos y radiográficos de la enfermedad.

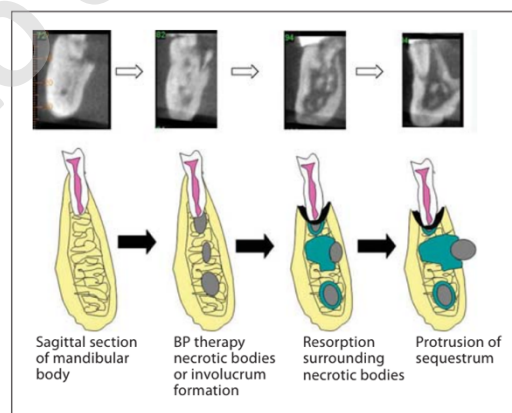


Figura 1. Tomada de Barragan-Adjemian C, Lausten L, Ang DB, Johnson M, Katz J, Bonewald LF. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Model and diagnosis with cone beam computerized tomography. (9)

Discusión

Para responder las preguntas y lograr los objetivos de esta revisión narrativa se seleccionaron y analizaron 10 publicaciones entre los años 2007-2019 que cumplieron con los requisitos para la investigación y tras el análisis de dichos estudios, se condensó la información en un cuadro para plasmar los resultados de cada uno de ellos, destacando los hallazgos radiográficos en Estadios avanzados por sobre los hallazgos en estadios tempranos de la osteonecrosis de los maxilares y la técnica de tomografía computarizada de haz cónico (TCHC) se determinó como la más adecuada para el diagnóstico temprano. Sin embargo la mayoría de los estudios realizados por estos autores fueron en pacientes en estadio avanzado.

En cuanto a las limitaciones y deficiencias de los estudios realizados nos encontramos con la población de este estudio, 160 personas, la cual es un tanto escasa, estos estudios carecen de información sobre hallazgos por sexo y rangos etarios de los pacientes, por esto los profesionales deben ser exhaustivos en qué tipo de medicación recibe cada paciente, cuánto tiempo lleva de tratamiento, distintos tipos imágenes utilizados, siendo la radiografía panorámica la que obtuvo mejores resultados dentro de las técnicas imagenológicas convencionales en 2 dimensiones y los datos que se obtuvieron respecto a los tipos de equipos radiográfico, en el uso de TCHC también influye el tamaño de la imagen, todo esto según lo visto en estudios de Kumar et al y Olutayo et al. Sin duda con estos datos los resultados serían más detallados y prolijos de los que puede entregar esta revisión.

El análisis de los estudios seleccionados tales como los realizados por Kumar et al; Aghaloo et al y Soundia et al. revelan que la tomografía computarizada de haz cónico (TCHC) se destaca como la técnica más adecuada para la detección temprana de ONMM. Esta elección se basa en su capacidad para ofrecer imágenes detalladas y precisas de los cambios en los huesos maxilares, incluyendo la identificación de secuestros óseos y otras alteraciones incluso más sutiles como engrosamiento del revestimiento mucoperióstico de los senos nasales señalado en el estudio de Aghaloo et al. Esta información es fundamental para los profesionales que tratan a pacientes que reciben bifosfonatos.

En cuanto a *los signos tempranos radiográficos*, según el autor Olutayo et al se podrían observar pequeñas zonas de osteoesclerosis en la cortical alveolar y engrosamiento generalizado de la placa cortical, las alteraciones en las corticales maxilares son siempre características observables en las etapas iniciales de la enfermedad según lo señalado por los autores, esto es fundamental porque demuestra que, incluso antes de que se manifiesten síntomas clínicos evidentes, la enfermedad ya puede estar presente y que no siempre podría ser detectable en exámenes de imagenología.

La detección de ONMM en sus primeras etapas es de suma importancia. La posibilidad de identificar estas alteraciones antes de que se vuelvan sintomáticas puede cambiar significativamente el curso de la enfermedad y mejorar el pronóstico del paciente. Esto enfatiza la relevancia clínica de este estudio, ya que proporciona información valiosa para el diagnóstico temprano.

Los *resultados* de este estudio como las apariencias clínicas y radiográficas como las señaladas por Olutayo et al de cada uno de los estadios tienen implicaciones significativas en la práctica clínica. Los profesionales de la salud que prescriben bifosfonatos, deben considerar la importancia de realizar un seguimiento adecuado de la salud oral de sus pacientes. Esto incluye la realización de exámenes de imagenología, incluida la TCHC en casos de pacientes en riesgo o con signos iniciales de ONMM ya que la identificación temprana permitiría la intervención oportuna y podría evitar la progresión a etapas más graves de la enfermedad.

Al realizar la discusión nos encontramos que los estudios de imagen de ONMM abarcan principalmente pacientes en estadio avanzado lo que permite plantear la importancia de establecer protocolos de cuidado específicos para pacientes que reciben bifosfonatos. Esto podría incluir pautas para la detección temprana, seguimiento regular y recomendaciones para la gestión de pacientes con ONMM en diferentes estadios de la enfermedad. Estos protocolos podrían ayudar a garantizar un enfoque más efectivo en la atención de estos pacientes en estadios tempranos. Todo esto en base a lo observado en estudios como Walton et al, Barragan et al, Olutayo et al.

A pesar de los avances en la identificación temprana de ONMM, existen desafíos continuos en la gestión de esta enfermedad. Se requiere una mayor conciencia entre los profesionales de la salud y una colaboración interdisciplinaria para garantizar una atención integral de los pacientes con ONMM.

Conclusión

Los resultados de este estudio han demostrado que no es posible identificar leves radiográficos tempranos de ONMM en todos los casos de pacientes tratados con bifosfonatos. Debido a que los estudios de los autores se enfocan principalmente en pacientes en estudios avanzados. Estos hallazgos son cruciales ya que indican que la enfermedad puede estar presente antes de que aparezcan síntomas clínicos evidentes.

Esto subraya la necesidad de realizar un seguimiento cuidadoso de la salud oral en pacientes bajo tratamiento con Bifosfonatos, incluso en ausencia de molestias o lesiones clínicas visibles.

La elección de la TCHC como la técnica de imagenología más adecuada para la detección temprana de ONMM es un hallazgo significativo. Esta tecnología ofrece imágenes detalladas y precisas desde estadios iniciales, por esto, los profesionales de la salud deben considerar la TCHC como una herramienta valiosa para el diagnóstico temprano de la enfermedad y recurrir a ella periódicamente.

Los resultados obtenidos en estudios de los autores Kumar et al, Olutayo et al, Aghaloo et al, de este estudio tienen implicaciones directas en la práctica clínica ya que los profesionales de la salud, incluyendo dentistas y médicos que prescriben Bifosfonatos, deben estar conscientes de la importancia de la detección temprana de ONMM de forma clínica por la pocos estudios que hay de detectar signos radiográficos en los estadios tempranos.

Un seguimiento adecuado y exámenes de imagenología regulares, especialmente con TCHC en pacientes en riesgo, pueden ser cruciales para la intervención oportuna y la gestión efectiva de la enfermedad.

Por lo observado en este estudio, persisten desafíos en la gestión efectiva del tratamiento de ONMM. Se necesita una mayor conciencia entre los profesionales de la salud y una colaboración interdisciplinaria para garantizar una atención integral de los pacientes. Además, la investigación futura podría centrarse en desarrollar formas de una detección más temprana, terapias más efectivas y estrategias mejoradas enfocadas en la prevención.

Referencias Bibliográficas

1. Foncea Camila, Von Bischoffshausen Kristine, Teuber Cristián, Ramírez Hernán, Goñi Ignacio, Sánchez Cesar, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo Osteonecrosis of the jaws. Vol. 148, Rev Med Chile. 2020.
2. F.Cardona, J.V Bagan, E. Sáinz, J. Figuerido, F. Giner, F.J. Vidán. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. actualizaciones al día. An Sist Sanit Navar. septiembre de 2009;32(3):423–37.
3. Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde F Vande, Vinckier F. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Bone: Radiological Pattern and the Potential Role of CBCT in Early Diagnosis. J Oral Maxillofac Res. 23 de abril de 2010;1(2).
4. María Catalina Cortés-Motta, Rafael Fernández-Grisales. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev CES odontología. 2016;29(2):65–77.
5. R. Alemán Millares, E. Santos Armentia, S. Del Campo Estepar et al., Osteonecrosis maxilar relacionada con la medicación: el papel del radiólogo, Radiología, <https://doi.org/10.1016/j.rx.2021.10.0035>.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. Vol. 80, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. W.B. Saunders; 2022. p. 920–43.
7. Od. María Eugenia Avendaño; Dra. Adriana Poletto; Dra. Susana Zeni. Diagnóstico temprano de Osteonecrosis de la mandíbula relacionada a la medicación (MRONJ) FACULTAD DE ODONTOLOGÍA. UNCuyo. 2020. Volumen 14. Nº 1. p.26-29
8. Badabaan G, Creanga AG, Singer SR, Strickland M, Subramanian G. Quantitative indices for cone-beam CT assessment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – a scoping review. Vol. 35, Saudi Dental Journal. Elsevier B.V.; 2023. p. 133–40.
9. Barragan-Adjemian C, Lausten L, Ang DB, Johnson M, Katz J, Bonewald LF. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Model and diagnosis with cone beam computerized tomography. En: Cells Tissues Organs. 2008. p. 284–8.
10. Walton K, Grogan TR, Eshaghzadeh E, Hadaya D, Elashoff DA, Aghaloo TL, et al. Medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic vs oncologic patients—quantifying radiographic appearance and relationship to clinical findings. Dento-maxillofac Radial 2019;48

11. Kumar V, Pass B, Guttenberg SA, Ludlow J, Emery RW, Tyndall DA, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *The Journal of the American Dental Association*. 2007 May 1;138(5):602–9.
12. Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde F Vande, Vinckier F. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Bone: Radiological Pattern and the Potential Role of CBCT in Early Diagnosis. *J Oral Maxillofac Res*. 2010 Apr 23;1(2).
13. Fleisher KE, Raad RA, Rakheja R, Gupta V, Chan KC, Friedman KP, et al. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With Computed Tomography Detects Greater Metabolic Changes That Are Not Represented by Plain Radiography for Patients With Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014 Oct 1;72(10):1957–65.
14. Aghaloo TL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in the Absence of Antiresorptive or Antiangiogenic Exposure: A Series of 6 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017 Jan 1;75(1):129–42.
15. Soundia A, Hadaya D, Mallya SM, Aghaloo TL, Tetradis S. Radiographic predictors of bone exposure in patients with stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Dec 1;126(6):537–44.
16. Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, Liese S, Liese J, Helmrich J, et al. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Dec;114(6):804–11.