

OSTEONECROSIS MANDIBULAR RELACIONADA CON BIFOSFONATOS

DOCUMENTO RESUMEN ELABORADO POR:

Dra. Adriana Sanz Marchena

OSTEONECROSIS MANDIBULAR RELACIONADA CON BIFOSFONATOS

Los objetivos de este resumen son:

1. Facilitar el diagnóstico clínico y complementario de las osteonecrosis por bifosfonatos por parte de los especialistas de la salud oral (Cirujanos orales y maxilofaciales, odontólogos y estomatólogos).
2. Explicitar las medidas preventivas más apropiadas para limitar el número de casos de esta patología, a la luz de los conocimientos actuales.
3. Detallar la forma de tratamiento más reconocida para los diferentes estadios de la osteonecrosis, una vez establecida.

Proporcionar un documento para la buena praxis médica y odontológica en los pacientes que padecen esta enfermedad o estén en riesgo de sufrirla.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos son análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos que han demostrado su eficacia para el tratamiento de diversas patologías, como las lesiones osteolíticas asociadas a metástasis óseas o al mieloma múltiple, la hipercalcemia maligna, la enfermedad de Paget y la osteoporosis. En la tabla I se recopilan las principales características de los fármacos actualmente autorizados y su nombre comercial aunque la industria está en continua evolución. La constatación, en la pertinente historia clínica, de la utilización de alguno de estos fármacos, constituye el punto de partida de todas las medidas de diagnóstico y profilaxis de la osteonecrosis de los maxilares en relación con el empleo de bifosfonatos (ONM).

La principal patología maxilar derivada del tratamiento con bifosfonatos es la Osteonecrosis del Maxilar (ONM) que suele cursar con:

- Dolor
- Supuración
- Hueso expuesto

Entre 2003 y 2004 se recogieron en la literatura científica los primeros casos que evidenciaban una asociación entre la administración de aminobisfosfonatos intravenosos y la presentación de exposiciones óseas de evolución tórpida en los huesos maxilares. En la actualidad se distinguen dos entidades con diferentes grados de información científica: las osteonecrosis en relación con la administración intravenosa de estos medicamentos y las osteonecrosis en relación con la administración oral de los mismos. Para el primer grupo las estrategias de prevención y tratamiento empiezan a estar consolidadas, mientras que para el segundo se precisará de una mayor documentación científica para alcanzar este objetivo. En la tabla II se recogen las principales diferencias entre estas dos entidades.

No hay descritos casos de ONM asociada a bifosfonatos en pacientes cuyo tratamiento es inferior a 6 meses. La ONM asociada al uso de bifosfonatos debe cumplir unas características:

- Hueso expuesto o necrótico en la región maxilofacial persistente durante más de 8 semanas.
- Ausencia de antecedentes de irradiación en la zona.
- Tratamiento actual o previo con bifosfonatos.

PATOGENIA:

La etiopatogenia de la ONM se desconoce. No obstante, se ha descrito una serie de factores relacionados con esta enfermedad:

- a. Alteración de la inmunidad y de los mecanismos reparadores, debidos a la neoplasia.
- b. Compromiso vascular.
- c. Bajo recambio óseo.
- d. Toxicidad ósea de los bifosfonatos.
- e. Toxicidad de los bifosfonatos en los tejidos blandos.
- f. Otros.

Se considera un proceso multifactorial con importante papel de la infección, inflamación, sepsis oral y trauma.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que se relacionan con la presentación de las ONM pueden simplificarse de la siguiente manera:

1. Los pacientes con mieloma múltiple (MM) tienen el mayor riesgo de presentación de OMRB, que se incrementa un 9% por cada década que aumente la edad. En segundo lugar estarían las pacientes con cáncer de mama.
2. Los pacientes con tratamiento concomitante con corticoesteroides parecen tener un mayor riesgo de osteonecrosis.
3. La vía intravenosa en pacientes oncológicos, los bifosfonatos de mayor potencia (ácido zoledrónico), y un mayor tiempo de empleo y/o dosis se asocian con una mayor frecuencia de presentación de OMRB.
4. Las osteonecrosis suelen presentarse en pacientes que han tomado bifosfonatos orales durante más de tres años, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años). En cambio, el tiempo de utilización de los pacientes con osteonecrosis en relación con los bifosfonatos intravenosos puede ser inferior a 1 año (9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidronato).

5. En las osteonecrosis en relación con los aminobisfosfonatos intravenosos los antecedentes de cirugía dentoalveolar multiplican por siete la posibilidad de presentación de ONM, mientras la presencia de patología inflamatoria (dental o periodontal) incrementa en el mismo porcentaje esta posibilidad.
6. En las osteonecrosis en relación con aminobisfosfonatos orales, mucho más infrecuentes, el 50% de los casos se presentan espontáneamente (sin antecedentes de cirugía dentoalveolar), localizándose mayoritariamente en los segmentos posteriores de la mandíbula.
7. Los efectos de los aminobisfosfonatos intravenosos sobre el hueso pueden persistir incluso 10 años después de suspendido el tratamiento.
8. La utilización de aminobisfosfonatos intravenosos para las indicaciones clásicas de los orales (osteoporosis, prevención de fracturas de cadera y vertebrales: Zometa, 5 mg una dosis anual, durante tres años), parece tener el mismo comportamiento con respecto a las osteonecrosis que el empleo de bisfosfonatos orales.
9. Otros tratamientos o enfermedades concurrentes (Diabetes, Tabaco, Alcohol, Higiene oral, Quimioterapia...), pueden suponer un incremento en el riesgo. Ver tabla III.

Tabla III: Factores de riesgo asociados a ONM

<ul style="list-style-type: none">- Quimioterapia- Cáncer- Inmunoterapia- Diabetes mellitus- Sexo femenino. Estrógenos- Alteraciones de la coagulación- Infecciones- Tabaco- Factores de riesgo dentales: patología periapical, enfermedad periodontal, abscesos dentales, procedimientos quirúrgicos que afecten al hueso, trauma por prótesis dentales desajustadas, exóstosis traumatizantes- Drepanocitosis- Lupus eritematoso sistémico- Variaciones en la presión atmosférica- Hemodiálisis- Reacciones de hipersensibilidad- Hipotiroidismo- Enfermedades de depósito- Corticoides- Hipertensión arterial- Artritis- Discrasias hemáticas- Enfermedades vasculares- Abuso de alcohol- Malnutrición- Edad avanzada- Enfermedad de Gaucher- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana- Inactividad crónica- Hiperlipidemia y embolia grasa- Osteoporosis- Daño neurológico
--

MANEJO CLÍNICO:

1. Historia Clínica: medicamentos pautados en la actualidad y anteriormente (la regulación del metabolismo puede persistir afectada durante una década).
2. Irradiación: averiguar si ha existido algún episodio de irradiación en la zona para hacer un diagnóstico diferencial adecuado.
3. Pruebas Complementarias:
 - a. Radiológicas:
 - i. La ortopantomografía no aporta información en estadios precoces de la ONM.
 - ii. La tomografía de haz cónico es la mejor opción para un diagnóstico precoz y eficaz que permita delimitar con exactitud los límites de la lesión.
 - iii. En algunos casos habrá que recurrir a una resonancia magnética (exploración de hueso medular y partes blandas).
 - b. Cultivos microbiológicos y antibiograma: en lesiones que no ceden tras una antibioterapia convencional, permiten una mayor exactitud en la elección del tratamiento.
 - c. Biopsia: imprescindible en casos de tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa; en pacientes que han estado tomando bifosfonatos por vía oral sólo será necesaria cuando el aspecto clínico de la lesión sea compatible con un carcinoma epidermoide.

CONDUCTA PREVENTIVA DE LA ONM RELACIONADA CON BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Podríamos considerar que el hueso durante las primeras semanas de tratamiento se comporta como sano, con idéntica capacidad de regeneración. Proponemos por tanto que no se contraindiquen los procedimientos invasivos que puedan ser necesarios durante los primeros 3 meses. La situación clínica de base de estos pacientes hace necesario el inicio inmediato del tratamiento por lo que este no podría diferirse por aplicar las medidas preventivas (hipercalcemia maligna, mieloma, metástasis osteolíticas...).

MANEJO CLÍNICO SEGÚN PAUTAS, TIEMPOS FARMACOLÓGICOS Y FACTORES DE RIESGO:

A. BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS

I. ANTES Y DURANTE LOS TRES PRIMEROS MESES DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO (AAOMS, 2007)

1. Los diferentes especialistas (oncólogos, hematólogos, ginecólogos, urólogos, etc.) deberían informar al paciente y su entorno sobre la importancia del mantenimiento de la salud bucal con relación al tratamiento y solicitar una valoración del paciente por parte del especialista en cirugía oral y maxilofacial o del odontólogo o estomatólogo, antes del inicio del tratamiento.
2. El especialista en salud oral deberá diagnosticar la existencia de focos infecciosos, tanto dento-alveolares como periodontales, presentes o futuros y recomendar y proceder a su inmediato tratamiento. Si precisara la realización de exodoncias deberá empezar su plan de tratamiento con este acto quirúrgico, al objeto de generar un intervalo de tiempo prudencial (15-20 días) entre la exodoncia y la primera administración intravenosa del bisfosfonato. Deberán ser exodonciados los dientes con un pronóstico incierto.
3. Respecto a la colocación de implantes intraóseos, no hay una recomendación explícita que lo contraindique ni case reports en que se demuestre asociación entre un implante correctamente osteointegrado y ONRB. No se recomienda la colocación de implantes antes de la administración IV de bifosfonatos si se espera que no haya finalizado el periodo de osteointegración en ese momento.
4. El odontólogo/ estomatólogo deberá realizar todos los tratamientos no invasivos apropiados para alcanzar un buen nivel de salud oral, informando al paciente y a su entorno sobre la importancia de este objetivo como principal medida profiláctica de la OMRB. Estos tratamientos conservadores pueden realizarse durante la administración del bifosfonato.
5. El dentista deberá evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protéticos, especialmente sobre las superficies linguales de la mandíbula. También debe evaluar y corregir la posible presencia de tori, exóstosis de gran tamaño y otras prominencias óseas en caso de riesgo de futuras complicaciones, especialmente en pacientes con prótesis removibles.
6. El dentista y el especialista médico, bajo cuyo criterio se instaurará el tratamiento intravenoso del aminobisfosfonato, deberán informar y concienciar al paciente sobre los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar una vez que se ha instaurado el tratamiento así como sobre la persistencia del riesgo de OMRB durante un largo periodo de tiempo después de su aplicación.

II. DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO (DESPUÉS DE LOS PRIMEROS 3 MESES DE TRATAMIENTO)

1. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral e implantológica.
2. Ante la presencia de un foco infeccioso el tratamiento de los conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo trauma periapical y periodontal. Valorar cobertura antibiótica.
3. El dentista deberá controlar periódicamente el estado de salud oral del paciente, manteniendo sus condiciones óptimas. Se recomiendan controles al menos cada seis meses.

III. DESPUÉS DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO

1. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bisfosfonato. Aunque es cierto que se ha demostrado la presencia de zoledrónico hasta 12 años después, no hay datos al respecto en la literatura de referencia y este punto permanece controvertido.
2. El dentista deberá motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente, durante largo tiempo.

B. BISFOSFONATOS ORALES O BISFOSFONATOS INTRAVENOSOS (ZOMETA) A UNA DOSIS ANUAL DURANTE TRES AÑOS ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ORAL

1. Los diferentes especialistas que prescriben el tratamiento deben informar y recomendar a sus pacientes la evaluación de su salud oral antes del inicio del tratamiento.
2. Los especialistas en salud oral tienen un plazo de 3 años para alcanzar un óptimo estado de salud oral. Durante este periodo se podrá realizar todo tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, comenzando por los que requieran un mayor compromiso en el remodelado óseo.

I. DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ORAL

Debido al escaso nivel de evidencia disponible, las recomendaciones referentes a este tipo de administración oral deberán ser actualizadas constantemente.

Pacientes con menos de tres años de tratamiento y sin factores de riesgo

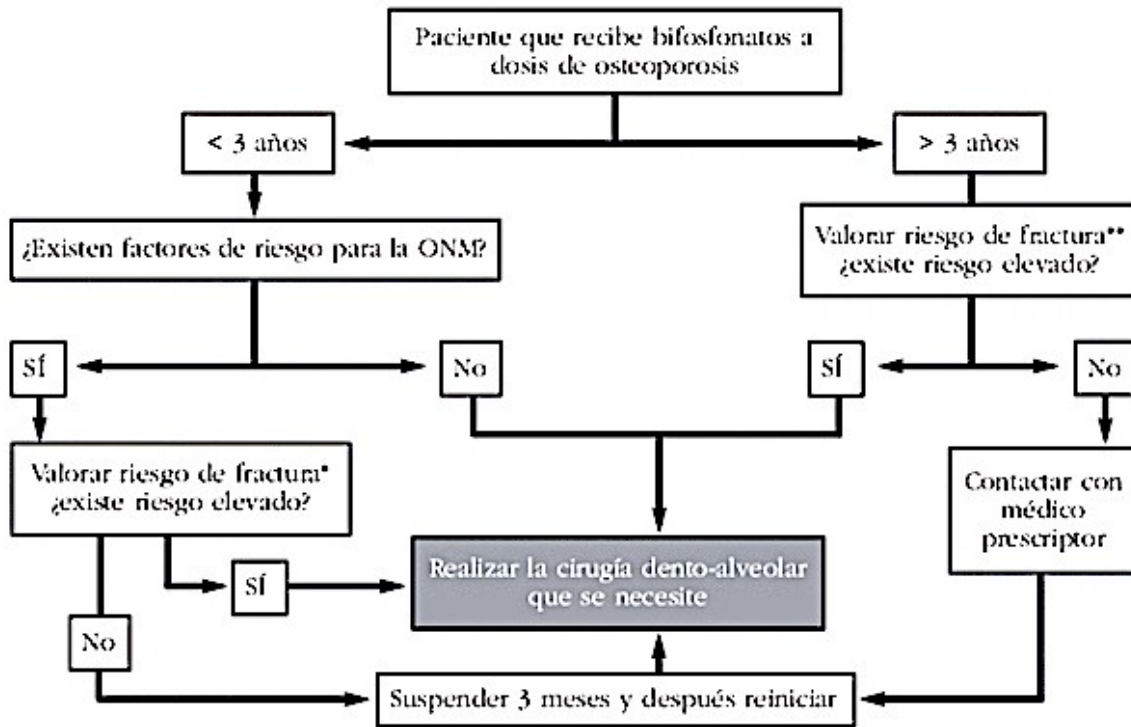
1. Los especialistas de la salud oral podrán realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador (implantología) que requiera el buen cuidado de su paciente.
2. Se deberá obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bisfosfonato oral.
3. Se deberá controlar periódicamente (al menos anualmente) el estado de salud oral.

Pacientes con menos de tres años de tratamiento, con factores de riesgo: administración concomitante de corticoides, edad por encima de los 70 años.

1. Sería recomendable, si las condiciones clínicas lo permiten, la suspensión del medicamento durante un periodo de tres meses antes de la realización de cualquier tipo de cirugía oral.
2. La reincorporación del tratamiento se realizará cuando la cicatrización de la cirugía efectuada haya concluido. En el caso de la cirugía implantológica se recomienda un plazo mínimo de tres meses.
3. La determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (b-CTX) que rinda valores superiores a 150 pg/mL permitiría realizar cualquier tipo de cirugía con mínimo riesgo y sin la necesidad de suspender el aminobisfosfonato. Sin embargo, este parámetro precisa de mayor evidencia científica para confirmar su validez.
4. Aunque es posible que la cirugía en el maxilar superior tenga una significativa menor incidencia de osteonecrosis, esto se encuentra pendiente de una mayor evidencia científica, por lo que no podemos afirmar que las actuaciones agresivas sobre el maxilar no incrementen el riesgo de OMRB en esa localización.
5. Se debe obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bifosfonato oral.
6. Controlar periódicamente (al menos anualmente) el estado de salud oral.

Pacientes con más de tres años de tratamiento, con o sin factores de riesgo. Las mismas recomendaciones que en el grupo precedente.

ALGORITMO RESUMEN:



* > 70 años, presencia de fracturas previas y T-score < -2,0

** > 70 años, presencia de fracturas previas y T-score < -3,0

CUADRO RESUMEN DE DECISIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN EL TRATAMIENTO ORAL A REALIZAR

<u>TIPO DE TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO</u>	<u>ANTES DE INICIAR LA ADMINISTRACIÓN DE BIFOSFONATOS</u>	<u>EN TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS POR VÍA ORAL</u>	<u>EN TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS POR VÍA I.V.</u>
OBTURACIONES:	Procedimiento teóricamente seguro (criterio teórico; baja "evidencia" científica)	Procedimiento teóricamente seguro (criterio teórico; sin "evidencia" científica)	Procedimiento teóricamente seguro (criterio teórico; sin "evidencia" científica)
- en dientes con pronóstico dudoso	Considerar la exodoncia (criterio teórico; baja "evidencia" científica)	Considerar la exodoncia (criterio teórico; baja "evidencia" científica)	-
TRATAMIENTO DE CONDUCTOS	Procedimiento teóricamente seguro (criterio teórico; baja "evidencia" científica)	Procedimiento probablemente seguro (criterio teórico; baja "evidencia" científica)	Procedimiento probablemente seguro (criterio teórico; baja "evidencia" científica) Riesgo de desencadenar OMB (insuficiente evidencia científica)
- en dientes con pronóstico dudoso	Considerar la exodoncia (criterio teórico; baja "evidencia" científica)	-	-
TRATAMIENTO PERIODONTAL BÁSICO	Procedimiento teóricamente seguro (criterio teórico; baja "evidencia" científica)	Procedimiento no contraindicado (relativamente seguro, en teoría (criterio teórico; baja "evidencia" científica)	Contraindicado el procedimiento quirúrgico ("evidencia" científica significativa)
CIRUGÍA ORAL	Procedimiento teóricamente seguro (criterio teórico; baja "evidencia" científica)	Procedimiento no contraindicado (relativamente seguro, en teoría (criterio teórico; baja "evidencia" científica)	Contraindicado ("evidencia" científica significativa)

TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA INSTAURADA

Se diferencian 3 estadios distintos dentro de la ONM:

Estadio 1: exposición ósea asintomática sin signos de infección ni inflamación.

Estadio 2: dolor y pruebas clínicas de infección (eritema e inflamación de la mucosa).

Estadio 3: igual que el estadio 2 pero con complicaciones añadidas (fístulas cutáneas secundarias a la osteonecrosis, fracturas patológicas...).

Estadio 1:

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Sugerir, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.
4. Control evolutivo a los 15 días:
 - a. Igual o menor tamaño de exposición que en el momento del diagnóstico: mantener la misma pauta durante otros 15 días.
 - b. Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.
5. Control evolutivo al mes:
 - a. Mejoría o resolución: sugerir al especialista correspondiente la restauración del aminobisfosfonato si la situación clínica del paciente lo aconseja. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
 - b. Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.

Estadio 2:

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.
4. Administrar antibioterapia oral de manera empírica (mientras no se disponga de resultados de cultivo y antiobiograma):
 - a. Primera indicación: Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mgrs. cada 12 horas, durante 15 días. En los protocolos de EEUU: Penicilina VK 500 mgrs. cada 8 horas.
 - b. Pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500 mgrs. cada 24 horas, durante 15 días. Alternativa: Azitromicina.
5. Administrar anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) por vía oral.
6. Control evolutivo a los 15 días:
 - a. Menor tamaño de exposición, desaparición o mejoría del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1.
 - b. Persistencia o agravamiento de la sintomatología: Mantener la misma pauta de tratamiento durante otros 15 días. Solicitar estudio complementario: TC (aunque se disponga de estudio previo)
7. Control evolutivo al mes:
 - a. Desaparición del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1. Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el aminobisfosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.

- b. Persistencia o agravamiento de la sintomatología: valorar la necesidad del tratamiento recomendado para el estadio 3.

Estadio 3:

1. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
2. Administrar antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina según la pauta recogida en el estadio 2.
3. Bajo anestesia local, si fuera posible, eliminar el secuestro óseo incluyendo, si precisara, la exodoncia de los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,2% y cierre del defecto con material reabsorbible.
4. Control evolutivo a los 15 días:
 - a. Evolución favorable: suspender la antibioterapia oral y los antiinflamatorios. Mantener los enjuagues con el colutorio. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre los dientes remanentes. Control a los 15 días.
 - b. Evolución desfavorable (incremento en la exposición, dolor intenso, signos de infección): Mantener antibioterapia, enjuagues y anti- inflamatorios durante 15 días.
5. Control evolutivo al mes:
 - c. Evolución favorable: Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el aminobisfosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre dientes remanentes.
 - d. Evolución desfavorable: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.
 - e. En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas en las que puede proponerse cirugía alternativa, siempre lo mas conservadora posible:
 - f. Fractura patológica: legrado tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción (evitar injertos)
 - g. ON hasta borde inferior: resección en bloque y placa de reconstrucción (evitar injertos)
 - h. Fístula extraoral: desbridamiento eliminando áreas de ON que produzcan irritación mucosa. Medidas médicas descritas.

Tabla I. Principales bisfosfonatos, vía de administración y potencia relativa.

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	CASA COMERCIAL	POTENCIA RELATIVA
Pamidronato	Aredia® Linoten® Pamifos®	Intravenosa	Novartis Mayne Madaus	100
Ácido zoledrónico	Zometa® Aclasta®	Intravenosa	Novartis Novartis	100.000
Alendronato	Fosamax® Adronat® Fosavance®	Oral	Merck Abello Merck	1.000
Etidronato	Didronel® Difosfen® Osteum®	Oral	Procter- Gamble Rubio Viñas	1
Risedronato	Actonel® Acrel® Losentra®	Oral	Procter- Gamble P&G Pharmaceuti cals Aventis	5.000
Tiludronato	Skelid®	Oral	Sanofi	10
Ibandronato	Boniva® Bonviva®	Oral Intravenoso	Roche Roche	10.000

Tabla II. Principales diferencias entre las osteonecrosis por aminobisfosfonatos orales e intravenosos

	BISFOSFONATOS INTRA VENOSOS	BISFOSFONATOS ORALES
Incidencia	Relativamente frecuente: 0,8-12%	Muy infrecuente: 0,01-0,04%
Tiempo de administración	Corto: 9,3- 14,1 meses	Largo: 3,3-10,2 años
Localización	Mandíbula / maxilar superior / ambos Sectores posteriores	Mayoritariamente en mandíbula Sectores posteriores
Tamaño de exposición	Habitualmente mayor tamaño	Menor tamaño
Antecedente quirúrgico	70% de los casos	50% de los casos
Evolución	Impredecible. Sucesión de estadios	Más favorable

CONSIDERACIONES FINALES:

Es razonable sugerir que optimizar la salud oral para reducir la necesidad de tratamientos invasivos podría ser una buena estrategia para estos pacientes. Sería deseable que el dentista recibiera información acerca del diagnóstico y protocolo farmacológico de los pacientes a tratamiento con bifosfonatos.

Se han evaluado múltiples protocolos terapéuticos (profilaxis antibiótica, suturas, plastias gingivales, fibrina, concentrados plaquetarios etc.) y ninguno de ellos ha probado ser suficientemente efectivo.

La valoración individualizada del paciente y sus factores de riesgo son cruciales para un acertado manejo de las osteonecrosis maxilares asociadas a Bifosfonatos. Las tablas y algoritmos facilitados son a modo orientativo.

Esta compleja reacción adversa a drogas debe abordarse teniendo en mente el clásico aforismo “no hay enfermedades, sino enfermos”.

Fuentes consultadas:

1. Unidad de Medicina Oral, Cirugía e Implantología de la Facultad de Medicina Y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela.
2. Sociedad Española de Cirugía Oral y Máxilofacial.
3. Consejo de Dentistas de España.
4. Sociedad Española de Reumatología.
5. Sociedad Española de Odontología y Estomatología para Pacientes Especiales.
6. Ministerio de Sanidad y Política Social.
7. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.

Bibliografía

1. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Expert panel recommendations: dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Dental Assoc* 2006; 137:1144-50.
2. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:369-76.
3. Bagán JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchos JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-3.
4. Bagán JV, Jiménez Y, Murillo J, Hernández S, Poveda R, Sanchís JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006; 42:327-9.
5. Barrientos FJ, Peral B, de la Peña G, Sánchez LA, García JM, Serrat A, et al. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos: prevención y actitud terapéutica. *Rev Esp Cir Oral y Maxillofac* 2007; 29:295-308.
6. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
7. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008 doi:10.1016/j.oraloncology.2007.11.012
8. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006;355:2278-81.
9. Dannemann C, Grätz KW, Zwahlen R. Clinical experiences with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Swiss Med Wkly* 2006;136:504-9.
10. Del Castillo JL, García JA, Arroyo S, Galdeano M, Calderón J. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos. *Rev Esp Cir Oral Maxillofac* 2007; 29: 295-308.
11. Dello Russo NM, Jeffcoat MK, Marx RE, Fugazzotto P. Osteonecrosis in the jaws of patients who are using oral bisphosphonates to treat osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22:146-53.
12. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Sur.* 2008; 66:223-30.
13. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104:186-93.
14. Hewitt C, Camile SF. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 319- 28.

15. Infante P, Cabezas A, Pérez JL, Palomino J, Gutiérrez JL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008 13:52-7.
16. Jiménez Y, Bagan JV. Los Bisfosfonatos, nueva causa de osteonecrosis maxilar por fármacos: Situación actual. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:88-91.
17. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orloski RZ. et al. American Society of Clinical Oncology 2007. Clinical Practice Guideline Update on the role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25: 2464-72.
18. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc* 2007; 73:417-22.
19. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:14-21.
20. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
21. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1567-75.
22. Marx RE, Joseph E, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:2397-410.
23. Mavrokokki T, Cheng A, Brien S, Goss A. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg,* 2007; 65:415-23.
24. Merigo E, Manfredi M, Meleti M et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases *Acta Biomed.* 2006;77:109-17.
25. Pastor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Pérez A, Sebastián-López C. Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos. Presentación de tres nuevos casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:57-60.
26. Ponte N, Estefanía R, Aguirre JM. Bisfosfonatos y Patología Oral I. Aspectos generales y preventivos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:396-400.
27. Rogers MJ, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanism of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88: 2961-78.
28. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:527-34.
29. Ruggiero SL, Woo SB. Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am.* 2008;52:111-28.
30. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:433-41.

31. Sarin J, Derossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 2008;14:277-85.
32. Shenker NG, Jawad ASM. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Rheumatology* 2007; 46:1049-51.
33. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorcken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Annals of Oncology* 2006;17:1197-1204.
34. Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol* 2007; 78:373-6.
35. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761.
36. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Jódar Gimeno E, Junquera Gutiérrez L, del Pino Montes J, Vicente Barrero M. Osteonecrosis de los maxilares. Documento de Consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009 1;1:41-51 38.
37. Lorenzo-Pouso A, Bagán J, Bagán L, Gándara-Vila P, Chamorro-Petronacci C, Castelo-Baz P, Blanco-Carrión A, BlancoFernández MA, Álvarez-Calderón O, Carballo J and Pérez-Sayáns M. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Critical Narrative Review. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 4367 39.
38. Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD,* Thomas B. Dodson, DMD, MPH,y Tara Aghaloo, DDS, MD, PhD,z Eric R. Carlson, DMD, MD, EdM,x Brent B. Ward, DDS, MD,k and Deepak Kademani, DMD, MD{ American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update 2022. *J Oral Maxillofac Surg* 80:920-943, 2022



**OSTEONECROSIS MANDIBULAR
RELACIONADA CON BIFOSFONATOS**