

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS. UNA REVISIÓN

OSTEONECROSIS OF THE JAWS ASSOCIATED WITH BISPHOSPHONATE THERAPY. A REVIEW

Heber Arbildo-Vega ^{1,a}, Rubén Chumpitaz-Durand ^{1,b}, Alex Vidal-Mosquera ^{1,c}

RESUMEN

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de literatura actualizada sobre la osteonecrosis de los maxilares, relacionado con el tratamiento con bifosfonatos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Medline y Scielo y se escogió artículos (reportes de caso, ensayos clínicos, revisiones de literatura y consensos) que van desde el año 2003 hasta abril de 2014. Los términos utilizados en la búsqueda fueron: bifosfonatos, osteonecrosis y osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos. Sobre la base de la literatura disponible el uso de bifosfonatos ha demostrado su eficacia para el tratamiento de diversas afecciones. Con relación al manejo odontológico en estos pacientes se clasifica de acuerdo a la duración y la vía de administración de los bifosfonatos. KIRU. 2014;11(1): 90-100.

Palabras clave: Bisfosfonatos, osteonecrosis (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

The objective of this article is to make a review of current literature on osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy. A literature search in PubMed, Medline and Scielo was made and articles (case reports, clinical trials, literature reviews and consensus) were chosen ranging from 2003 to April 2014. The terms used in the search were bisphosphonates, osteonecrosis and osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates. Based on the available literature the use of bisphosphonates has proven effective for the treatment of various diseases. Regarding the odontologic treatment of these patients is classified according to the duration and route of administration of bisphosphonates. KIRU. 2014;11(1): 90-100.

Keywords: Bisphosphonates, osteonecrosis (Source: MeSH NLM).

¹ Facultad de Odontología, Universidad de San Martín de Porres, Filial Norte. Chiclayo, Perú.

^a Cirujano dentista, magíster en Estomatología, docente de Periodoncia II.

^b Cirujana dentista, magíster en Salud Pública, docente de Salud y Estomatología Preventiva I.

^c Cirujano dentista, magíster en Gerencia y Servicios de Salud, docente de Administración en Salud.

Correspondencia:

Arbildo Vega

Dirección: Calle Pájaro 415. Urb. Pando, Lima, Perú. Teléfono: 9994-91403

Correo electrónico: avega@nfdrd.com

INTRODUCCIÓN

El remodelado óseo es un proceso biológico complejo, que ocurre durante toda la vida, pero solo hasta la tercera década el balance es positivo. A partir de los 50 años existe un predominio de la reabsorción y la masa ósea empieza a disminuir ⁽¹⁾.

Tanto por efectos de la edad, como por alteraciones en las condiciones sistémicas del individuo (alteraciones hormonales, genéticas, vasculares, nutricionales, neoplasias, entre otras), muchos pacientes pueden desarrollar enfermedades óseas que debilitan los huesos (osteoporosis, osteogénesis imperfecta, enfermedad de Paget, mieloma múltiple, osteopetrosis, metástasis ósea, etc.). Al estar el hueso debilitado puede fracturarse o lesionarse, incluso ante presiones mínimas ⁽²⁾.

Con la finalidad de detener y curar dichas manifestaciones patológicas, los laboratorios farmacéuticos han

diseñado un grupo de medicamentos llamados bisfosfonatos (BF), cuyo uso comenzó de forma industrial en la década de 1960, cuando fueron sintetizados por químicos alemanes ⁽²⁾.

A pesar de las ventajas que se han obtenido con dichos medicamentos, recién a partir del año 2003 se empieza a publicar un número creciente de publicaciones sobre pacientes tratados con BF que padecían unas lesiones orales alarmantes y de difícil tratamiento ⁽³⁻¹⁸⁾.

De todas estas lesiones que pueden aparecer de forma espontánea, existe una que ha generado muchas discusiones científicas de odontólogos y cirujanos orales y maxilofaciales, es la denominada "osteonecrosis de los maxilares", conocida actualmente como "osteonecrosis de los maxilares relacionada con los bifosfonatos (OMRB)" ⁽³⁻¹⁸⁾. Por lo tanto, se considera a la osteonecrosis de los maxilares como una enfermedad ósea de etiología multifactorial que requiere un diagnóstico,

prevención y tratamiento precoz, con análisis de todos los factores de riesgo que intervienen en su aparición y evolución^(3, 6, 19).

Los primeros en describir la osteonecrosis de los maxilares fueron Marx en 2003 y Ruggiero en 2004^(3, 6, 8) y también por Bagán⁽⁷⁾. No obstante, fue Wang⁽²⁰⁾ el primero en publicar casos de osteonecrosis, aunque, en un primer momento, fueron asociados a una complicación de la quimioterapia. Este interés se debe a las enormes dificultades en el manejo de esta enfermedad, por lo que se están publicando una gran cantidad de artículos que intentan establecer pautas o recomendaciones e, incluso, estrategias y protocolos para su diagnóstico, prevención y tratamiento^(4, 21-28).

En la actualidad, se puede hablar de dos entidades con diferentes grados de información científica: la osteonecrosis relacionada con la administración intravenosa (IV) de BF, y la osteonecrosis relacionada con la administración oral (VO) de BF. 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 dicho objetivo⁽²⁶⁾. El objetivo del presente artículo es realizar una revisión de literatura actualizada sobre la osteonecrosis de los maxilares relacionada con el tratamiento con bifosfonatos.

Bifosfonatos (BF)

Barrios *et al.*⁽²⁹⁾ definen a los BF como compuestos químicamente simples que se asemejan a la estructura de los pirofosfatos naturales (polifosfatos naturales que se unen a los cristales de hidroxiapatita del hueso y son degradados por las fosfatasa alcalinas). Estos componentes fueron utilizados antes para múltiples propósitos industriales, como agente antisedimentación y para prevenir la formación de carbonato de calcio⁽³⁰⁾.

En el año 1865, Fleisch *et al.* observaron que el pirofosfato llevaba cristales de fosfato para el calcio impidiendo la formación de cristales y disolución *in vitro*. Fleisch *et al.* también demostraron que los análogos de los pirofosfatos (BF), interactuaban de forma similar al fosfato de

calcio *in vitro*, inhibiendo tanto la mineralización como la reabsorción ósea animal⁽³¹⁾. En 1969 se publicó, por primera vez, sobre los BF en el Science and Nature. Veinte años más tarde estos elementos fueron utilizados en las drogas para disfunciones óseas⁽³²⁾.

Los BF son análogos del pirofosfato (P-O-P) que se caracterizan por la presencia de dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P), lo que les confiere una gran resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite unirse fuertemente a la hidroxiapatita de la matriz mineralizada⁽²¹⁾. Se pueden clasificar en dos grandes grupos, según su vía de administración: la vía intravenosa (IV), utilizada más en la prevención de metástasis en los procesos cancerosos y la vía oral (VO), cuya potencia es menor que la de los anteriores y se utiliza más en la osteoporosis en mujeres menopáusicas^(33, 34). Las características farmacológicas diferenciales entre los BF orales e intravenosos se describen en la Tabla 1⁽³⁵⁾.

También se pueden clasificar según su composición química en dos subgrupos: los que contienen nitrógeno y los que no. Los que no contienen nitrógeno dentro de su estructura química tienen una menor potencia, y no tienen efecto antitumoral. Son potentes inhibidores de los osteoclastos, por lo que son utilizados en la osteoporosis^(33,34).

Los BF de uso clínico disponibles en el mundo, y que también son utilizados en el Perú, aparecen reflejados en la Tabla 2⁽³⁵⁾.

Usos y ventajas

La Asociación Americana de Endodoncistas (AAE) señaló, en el año 2008, que hasta ese momento más de 30 millones de norteamericanos tomaban BF⁽³⁷⁾. Los BF son un grupo de fármacos que los médicos utilizan amplia y eficazmente para el tratamiento de la enfermedad con reabsorción ósea^(33,34). Se usan en la osteoporosis, en la enfermedad de Paget, en la osteogénesis imperfecta, en las lesiones osteolíticas asociadas a metástasis óseas, en los procesos oncológicos, en mieloma múltiple y en la hipercalcemia maligna^(3,18,23,25-28). Principalmente son utilizados en el tratamiento del cáncer y enfermedades

Tabla 1. Características farmacológicas diferenciales de bisfosfonatos orales y endovenosos

Bisfosfonatos orales	Bisfosfonatos intravenosos
Indicados en pacientes con alteraciones en el metabolismo óseo (osteoporosis, osteopenia)	Indicados en pacientes comprometidos sistémicamente (cáncer, mieloma, enfermedad de Paget)
Menor biodisponibilidad	Mayor biodisponibilidad
Acumulación ósea gradual, afectando los osteoclastos con menor severidad, retardando el establecimiento de OMRB	Acumulación ósea rápida y en altas dosis, induciendo apoptosis de osteoclastos y suprimiendo la capacidad osteoclastogénica de la médula ósea
Riesgo de OMRB, administrados por un período mayor a tres años	Riesgo de ONB, administrados por un período mayor a ocho meses

Fuente: Marx *et al.* (35).

Tabla 2. Bifosfonatos de uso clínico comercializados en el mundo y en el Perú

Nombre genérico	Nombre comercial	Indicación	Vía de administración	Potencia relativa ^a
Etidronato*	Osteum, Difosfén, Difos*, DitroneI*	Osteoporosis, enfermedad de Paget	Oral	1
Clodronato*	Mebonat, Bonefos*, Ostac*	Hipercalemia y osteólisis en neoplasias malignas	Oral e IV	10
Tiludronato	Skelid	Enfermedad de Paget	Oral	10
Alendronato*	Fosamax*, Fosavance	Osteoporosis	Oral	1000
Pamidronato*	Aredia*	Hipercalemia maligna, metástasis óseas, enfermedad de Paget	IV	100
Risedronato	Actonel	Osteoporosis, enfermedad de Paget	Oral	5000
Ibandronato*	Bonviva, Bondronat*	Osteoporosis, hipercalemia maligna y metástasis óseas	Oral e IV	10 000
Zoledronato	Aclasta (5 mg)	Osteoporosis, enfermedad de Paget	IV	100 000
	Zometa (4 mg)	Hipercalemia maligna, enfermedad metastásica	IV	

IV: intravenosa. ^a Potencia relativa con respecto a etidronato. * BF usados en el Perú

óseas debilitantes como la osteoporosis y la enfermedad de Paget^(3, 18, 23, 25-28). También se han usado en cuatro condiciones en la infancia: osteoporosis localizada o generalizada, enfermedad metabólica ósea, calcificaciones de tejidos blandos, y estados hipercalemicos⁽²⁹⁾.

Cuevas Ruiz *et al.*⁽³⁸⁾ y Apro *et al.*⁽³⁹⁾ refieren el uso de estos compuestos químicos en el tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica, la inducida por corticoides y en la hipercalemia asociada a neoplasias; así mismo, están indicados en el tratamiento de las lesiones osteolíticas y del dolor provocado por estas.

En hematología son usados en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que presentan lesiones osteolíticas y osteoporosis. Los BF más utilizados en estos pacientes son el pamidronato (90 mg, cada 3 o 4 semanas) y el ácido zoledrónico (4 mg, cada 3 o 4 semanas), ambos administrados por vía intravenosa^(38,39).

Tau⁽⁴⁰⁾ reporta el empleo de BF en la osteogénesis imperfecta desde 1987, ensayado por primera vez por Devogelaer (citado por Tau). Sus principales beneficios en esta enfermedad, son la disminución del dolor, la disminución en la incidencia de fracturas y la mejor movilidad corporal.

Mecanismo de acción

Estos medicamentos son absorbidos rápidamente y se fijan a la matriz ósea, quedando retenidos en esta durante años, su vida media plasmática es muy corta (entre 20 minutos y 2-3 horas) y su vida en hueso, muy larga (meses hasta años: se calcula que la vida media del alendronato es de unos diez años)^(21,34,41).

El 50% de lo absorbido se fija a los huesos, teniendo mayor afinidad por las zonas de remodelación ósea, como son los maxilares^(34, 41). Esto se debe a que se relacionan con el exterior, por medio de los dientes, sufriendo microtraumatismos en la masticación y tienen una vascularización de tipo terminal^(6,7,42).

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición y reducción de la reabsorción ósea mediante la inhibición de la actividad osteoclástica, esto se consigue directamente impidiendo la agrupación y la función de los osteoclastos, por lo que hay una menor capacidad de remodelación y una disminución de la vascularización del mismo. Esto altera la fisiología ósea normal, produciendo efecto directo antiapoptótico de los osteoblastos junto con disminución del desarrollo de los progenitores de los osteoclastos y disminución del reclutamiento de osteoclastos maduros en el tejido óseo. Asimismo, se produce un mecanismo antiangiogénico, reduciendo la circulación del factor de crecimiento endotelial y promoviendo la apoptosis de las células endoteliales^(33,43).

A todo esto, cuando hay una infección aumenta la demanda de remodelación que se ve imposibilitada, apareciendo entonces la necrosis; de ahí que, en la mayoría de los casos, se presente tras extracciones u otras actuaciones orales traumáticas, aunque también puede aparecer de manera espontánea^(33,43).

Efectos adversos

Barrios *et al.*⁽²⁹⁾ y la Fundación Internacional del Mieloma⁽⁴⁴⁾ refieren que los efectos secundarios más frecuentes, tras la administración oral de los BF son: cefalea, dispepsia, diarrea y estreñimiento.

El efecto adverso más común tras la administración intravenosa es una reacción de fase aguda con elevación de la temperatura y síndrome gripal, que se controla con analgésicos o antipiréticos ⁽³⁹⁾.

La mayor preocupación se refiere al potencial tóxico de todos los BF para los riñones. Para prevenir daños renales eventuales, se recomienda un monitoreo periódico (cada 3 a 6 meses) de la concentración de proteína en la orina y de la creatinina sérica ⁽³⁹⁾.

Estudios señalan una complicación muy significativa con el uso de BF, es la osteonecrosis de los maxilares ^(3,6,8,18, 19,45-49).

La osteonecrosis de los maxilares ha sido observada en pacientes que reciben tratamiento con BF nitrogenados intravenosos por largo tiempo (mayor de 6 a 8 meses), principalmente con zoledronato, pamidronato y con alendronato (vía oral) ^(3,6,8,18,19,45-49).

Un estudio reciente señala una complicación rara y muy grave de la OMRB, en un paciente con mieloma múltiple, esta complicación es la fascitis necrotizante ⁽⁵⁰⁾.

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES RELACIONADO CON LOS BIFOSFONATOS (OMRB)

Definición

Barrios *et al.* ⁽²⁹⁾ afirman que los BF se unen preferentemente a los huesos con recambio óseo más alto, teniendo mayor afinidad por el hueso trabecular. Los huesos maxilares, a diferencia de otros tejidos óseos del organismo, poseen un gran aporte sanguíneo y una mayor velocidad de recambio óseo (diez veces mayor que el resto del organismo), debido a la actividad diaria (estímulos mecánicos) del tejido, la presencia de las estructuras dentarias (lo cual genera una demanda continua de remodelado óseo alrededor del ligamento periodontal) y el hecho de que es un tejido expuesto al medioambiente a través del surco gingival ⁽⁵¹⁾.

La OMRB se define como una condición de tejido óseo necrótico expuesto de manera crónica en cualquier parte de la cavidad bucal de un individuo que está recibiendo y que no ha sido sometido a radioterapia dirigida a cabeza y cuello; es usualmente dolorosa y frecuentemente resulta infectada en forma primaria o secundaria ^(47,49).

Epidemiología

Partiendo de que la incidencia de esta enfermedad es muy variable dependiendo de la bibliografía consultada, todos los autores coinciden en el hecho de que la incidencia es más alta en el caso de pacientes tratados con BF intravenosos por neoplasia y mucho más baja en pacientes que toman BF orales y que principalmente son pacientes con osteoporosis ^(28,52).

La incidencia de la OMRB en pacientes oncológicos que reciben BF IV oscila entre el 0,8 y el 12% ^(27,28,53,54) y con

los BF orales entre el 0,01 y el 0,04% ^(26-28,54). Aunque se ha descrito en una gran variedad de tumores, el mieloma múltiple es el más frecuente, seguido del cáncer de mama ^(15,26,55,56). La edad media es de 65,5 años, encontrándose el pico de edad entre la séptima y octava década. La relación hombre/mujer es 2:2,6 e incluso 2:3 ^(15,25,56). La mandíbula es el hueso más afectado (68%) con relación al maxilar superior (28%) ^(4,15,19,21,56,57).

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo (Tabla 3), los más importantes son los relacionados con el fármaco, los factores locales (exodoncias y prominencias óseas) y algunos factores demográficos y sistémicos como la edad avanzada, la raza caucásica, el diagnóstico de cáncer y la osteoporosis ^(28,55,58).

Fisiopatología

Según Hupp *et al.* el mecanismo exacto que lleva a la aparición de la OMRB todavía se desconoce ⁽⁴⁷⁾. Parece estar causada por una falta de aporte vascular, de remodelado y de regeneración ósea ⁽⁴⁹⁾. Hellstein y Marek ⁽⁴⁶⁾ señalan que el principal problema en la OMRB es la incapacidad de los osteoclastos para remover, reparar o contener áreas de hueso enfermo o que ha cumplido con su vida útil, por lo que la capacidad de adaptación funcional del tejido óseo está disminuida.

Partiendo de este hecho, dichos autores proponen una secuencia de acontecimientos involucrados en el desarrollo de la OMRB ⁽⁴⁶⁾, a saber:

- Alteración del eje osteoclasto/osteoblasto por parte de los BF, lo cual incrementa la actividad osteoblástica y disminuye la osteoclástica.
- Factores concomitantes: enfermedad periodontal activa, patología periapical/perirradicular, procedimiento odontológico quirúrgico que deja hueso expuesto y requiere el remodelado óseo para lograr una cicatrización normal; presencia de una mucosa sobre el hueso susceptible a trauma, por su biotipo delgado (ejemplo, en la línea oblicua interna, torus palatino, torus mandibular, áreas de soporte de los flancos protésicos).

Pérdida del potencial de los osteoclastos para activarse o agregarse en número suficiente, para:

- Remover hueso contaminado y/o necrótico.
- Los osteoblastos, previamente o con posterioridad, fijan hueso denso con proporciones alteradas a los elementos del tejido conectivo (vasos sanguíneos, fibroblastos, entre otros); esto disminuye la adaptabilidad del hueso medular normal y probablemente afecta la superficie del periostio. Incluso con la capacidad de los osteoblastos de producir hueso nuevo, la falta de la acción osteoclástica en la remoción del hueso enfermo, genera una situación en la cual no existe un lecho o base ósea suficiente y óptima para el depósito de tejido óseo sano.

Tabla 3. Factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con el tratamiento con BF

<p><i>1. Relacionados con el fármaco</i></p> <p>Potencia del bifosfonato Vía de administración Dosis acumulada Duración de la terapia</p>
<p><i>2. Factores de riesgo locales</i></p> <p>Cirugía dentoalveolar Exodoncias Colocación de implantes Cirugía periapical Cirugía periodontal que implique daño óseo Anatomía local Mandíbula Torus lingual Línea milohioidea Maxilar Torus palatino Enfermedad oral concomitante</p>
<p><i>3. Factores demográficos y sistémicos</i></p> <p>Edad avanzada Raza caucásica Diagnóstico de cáncer Diagnóstico concomitante de osteopenia/osteoporosis Otros posibles factores Corticoterapia Diabetes Tabaquismo Alcoholismo Quimioterapia Higiene oral deficiente Anemia y talasemia Malnutrición Dislipidemia Obesidad Enfermedades del tejido conjuntivo Coagulopatías Inmunodeficiencias Hipotiroidismo Enfermedad de Gaucher Lupus eritematoso sistémico Terapia con estrógenos Artrosis</p>
<p><i>4. Factores genéticos</i></p> <p>Gen del citocromo P450-2C</p>
<p><i>5. Factores preventivos</i></p> <p>Intervenciones dentales preventivas Modificación de dosis de bifosfonato intravenoso</p>

Fuentes: Ruggiero et al. ⁽²⁸⁾, del Castillo Pardo de Vera et al. ⁽¹⁵⁾, Campisi et al. ⁽⁵³⁾, Casal Llorente et al. ⁽⁵⁴⁾, Estilo et al. ⁽⁵⁵⁾, Escobar López et al. ⁽⁵⁶⁾ y Sarasquete et al. ⁽⁵⁹⁾.

- Aunado a esto, es necesario resaltar que la vida media de los osteoblastos y osteocitos es de 150 días. Si una vez que dichas células mueren, la matriz ósea no es reabsorbida por los osteoclastos, los cuales promueven la liberación de las citoquinas de las proteínas morfogenéticas óseas y factores de crecimiento análogos a la insulina para inducir la osteoblastogénesis, la osteona se convierte acelular y necrótica.
- Así mismo, los pequeños capilares óseos quedan envueltos en dicho tejido y, por tanto, el hueso se vuelve avascular.
- Se genera un volumen considerable de hueso necrótico que produce cambios locales suficientes para destruir las estructuras óseas, vasculares y conectivas necesarias en la autorreparación del hueso.
- Cofactores bacterianos preexistentes o sobregregados producen secuestros óseos, osteomielitis, y previenen o inhiben la regeneración epitelial y/o del periostio sobre el hueso expuesto.
- Marx et al. ⁽⁶⁾ refieren la realización de estudios experimentales que han demostrado el potencial antiangiogénico de los BF (pamidronato, zoledronato), puesto que inhiben la liberación del factor de cre-

cimiento vascular endotelial, la formación de vasos germinales y la proliferación de células endoteliales.

Manifestaciones clínicas

Para Ruggiero *et al.* la OMRB puede permanecer asintomática por varias semanas o meses y, usualmente, se identifica cuando existe exposición ósea (hueso de color blanco amarillento) en la cavidad bucal⁽¹⁹⁾. La exposición ósea suele tener un diámetro entre 0,5 – 2 cm, con la particularidad de que es frecuente que sean varias las zonas expuestas, de forma simultánea en un mismo paciente⁽⁷⁾. Estas lesiones se convierten en sintomáticas cuando se genera una infección secundaria o un trauma en el tejido blando adyacente y/u opuesto, causado por la superficie irregular del hueso expuesto⁽⁴⁷⁾. Otros signos y síntomas que se manifiestan son: odontalgia no explicada por una causa odontogénica, dolor sinusal, alteración de la función neurosensorial, pérdida de piezas dentarias sanas, inflamación de tejidos blandos, fístulas, disestesias, signos clínicos objetivos previos a la exposición ósea: cambios repentinos (úlceras) en el periodonto y mucosa oral, abscesos dentales, fallas en la cicatrización tisular, dolor inespecífico, trismo, linfadenopatía regional^(47, 60). Estos síntomas ocurren comúnmente en la zona donde se ha efectuado una extracción dental u otro procedimiento quirúrgico, pero también pueden aparecer de forma espontánea⁽²³⁾.

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales propone cuatro estadios que van del 0 hasta el 3⁽²⁸⁾. Posteriormente, Bagán⁽⁶¹⁾ subdivide el estadio 2, en 2A y 2B, quedando así los diferentes estadios clínicos:

- **Estadio 0:** pacientes que no tienen evidencia clínica de hueso necrótico, pero que presentan síntomas o hallazgos clínicos o radiográficos inespecíficos (odontalgia sin explicación dental), dolor sordo en mandíbula que se puede irradiar a la articulación temporomandibular, dolor sinusal, pérdida de hueso sin remodelar en los alveolos tras la exodoncia, engrosamiento de la lámina dura, fístula sin necrosis pulpar por caries y disminución del espacio del ligamento periodontal.
- **Estadio 1:** exposición ósea con hueso necrótico, o bien una pequeña exposición de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico. Ambos serían asintomáticos.
- **Estadio 2A:** exposición ósea con hueso necrótico, o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas de dolor e infección de los tejidos blandos y del hueso. Se controla con tratamiento conservador y no progresa.
- **Estadio 2B:** exposición ósea con hueso necrótico, o bien una pequeña exposición de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos y el hueso, no se controla con tratamientos conservadores y progresa la necrosis, o bien los signos infecciosos derivan de ella.

- **Estadio 3:** exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteólisis que se extiende al borde inferior.

Pruebas complementarias

Si se sospecha que el paciente tiene un cuadro clínico de osteonecrosis, deben efectuarse complementariamente radiografías panorámicas, tomografías, escaneo óseo trifásico (3D), resonancias magnéticas, en función de descartar cualquier otro factor etiológico (quistes, dientes impactados o metástasis ósea); sin embargo, en los pacientes con OMRB, las alteraciones radiográficas pueden pasar desapercibidas en los primeros estadios de la enfermedad^(23,26).

En fases tardías de la enfermedad, el examen radiográfico puede demostrar la presencia de áreas radiolúcidas y radiopacas, características relacionadas con secuestros óseos; puede presentarse trabeculado óseo con apariencia apolillada, que indica la destrucción ósea en curso (osteólisis)^(23,26).

La tomografía computarizada y la resonancia magnética permiten un diagnóstico precoz y establecen la verdadera extensión de la osteonecrosis (estadio clínico)^(25,26).

Cuando se sospecha de metástasis ósea, Ruggiero *et al.*⁽¹⁷⁾ recomiendan la realización de biopsias acompañadas de cultivos microbianos para identificar microorganismos patógenos (como *Actinomyces*) que puedan causar infecciones.

Se recomienda la realización de cultivos microbiológicos y antibiograma^(23,26). La biopsia ósea solo se hará si se sospecha que la lesión guarda relación directa con la enfermedad (neoplasia) que motivó la utilización IV de los BF (26). Marx *et al.*⁽³⁸⁾ proponen un examen de laboratorio para predecir el riesgo de OMRB en pacientes que reciben BF por VO, la prueba del telopéptido C-terminal (CTX) en sangre.

El CTX es un fragmento del enlace cruzado del colágeno tipo I (componente estructural orgánico del hueso que representa 98% del total de proteínas), liberado durante la degradación ósea⁽²³⁾.

Su medición en muestras de sangre en ayunas es una herramienta útil para evaluar el desarrollo normal de procesos de reabsorción osteoclástica y recambio óseo, así como también para determinar el riesgo de OMRB y plantear opciones de tratamiento quirúrgico adecuadas, en casos de pacientes que consumen BF orales⁽²³⁾.

Un paciente con procesos de recambio óseo normales, tiene valores sanguíneos de CTX mayores a 300 pg/mL. Por lo tanto, valores inferiores son considerados de riesgo para padecer OMRB y contraindican la realización de procedimientos odontológico-quirúrgicos⁽²³⁾.

Los valores de riesgo de CTX para predecir el desarrollo de OMRB ⁽²³⁾, son:

- CTX < 100 pg/mL = riesgo alto.
- CTX entre 100 y 150 pg/mL = riesgo moderado.
- CTX > 150 pg/mL = riesgo bajo.

Diagnóstico

Se basa en el cumplimiento de los criterios de la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), los cuales van dirigidos a diferenciar a la OMRB de otras enfermedades que cursan con exposiciones óseas y retrasos en la cicatrización de los procesos alveolares, los pacientes deben cumplir las tres características siguientes ^(27, 28):

- Tratamiento actual o previo con BF.
- Hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas.
- Sin antecedentes de radioterapia en la región maxilofacial.

Las entidades que deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial son: osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis y periodontitis, caries, enfermedad periapical y alteraciones de la articulación temporomandibular ^(27, 28).

Tratamiento y prevención

En la actualidad, no se dispone de un tratamiento eficaz y definitivo de la OMRB ^(22, 62). El tratamiento de la OMRB establecida es difícil, requiere largo tiempo, es invasivo y de pronóstico incierto ^(22, 23). Por lo tanto, es muy importante encaminar todos los esfuerzos a mejorar la prevención, comenzando por la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollarla ⁽²²⁾. Las medidas preventivas y terapéuticas se basan en series de casos de pacientes y en opiniones de expertos ⁽²³⁾.

Prevención

Pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos

Dado que no se han publicado casos de OMRB por debajo de los 6 meses de administración del BF IV, hay autores ⁽²⁶⁾ que proponen que no se contraindiquen los procedimientos invasivos que puedan ser necesarios durante los tres primeros meses de tratamiento.

Antes y durante los tres primeros meses de la administración del tratamiento IV en pacientes asintomáticos

El objetivo en este grupo de pacientes es minimizar el riesgo de desarrollar la OMRB. Es necesario retrasar el inicio de la terapia con BF hasta que la salud dental sea óptima ^(27, 28). Informar al paciente de los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar una vez que se ha instaurado el tratamiento, y de la persistencia del riesgo durante un largo periodo después de dicho tratamiento ^(26, 57).

Se debe educar al paciente sobre la importancia del mantenimiento de la higiene bucal y sobre acudir lo más pron-

to posible a su odontólogo ante cualquier síntoma ^(13, 23, 26).

Deben realizarse todos los tratamientos odontológicos no invasivos apropiados para alcanzar un buen nivel de salud oral, los cuales pueden ejecutarse durante la administración del BF ^(26-28, 58). Si el paciente presenta focos infecciosos, tanto dentoalveolares como periodontales, deben ser tratados de inmediato y deben ser extraídas todas las piezas dentales de pronóstico incierto ^(27, 28, 53, 58). Se recomienda esperar 14 a 21 días entre la exodoncia y el inicio del BF IV para que esta pueda curarse ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

La colocación de implantes intraóseos es un tema controvertido ^(3, 8, 22, 63-65). No se recomienda la colocación de implantes antes de la administración IV de BF si se espera que no haya finalizado el periodo de osteointegración en ese momento ⁽²⁶⁾. Si el paciente precisa una cirugía dentoalveolar debe ser completada en ese momento ^(27, 28, 62). Se debe evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protésicos ^(26-28, 53, 58).

Durante la administración del tratamiento IV (después de los tres primeros meses de tratamiento) en pacientes asintomáticos

Se recomiendan revisiones odontológicas periódicas cada 3-4 meses según unos autores ^(58, 62) o cada 6 meses según otros ^(26, 53, 62). Es de vital importancia mantener una buena higiene oral para prevenir una enfermedad dental que pueda requerir cirugía dentoalveolar ^(27, 28, 62). Debe evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral que dañe el hueso ^(26-28, 58). Ante la presencia de un foco infeccioso, el tratamiento de los conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo traumatismo periapical y periodontal, con cobertura antibiótica ⁽²⁶⁾.

Si hay piezas dentales inviables, debe extraerse la corona y tratar con endodoncia las raíces ^(27, 28, 53, 62). No realizar implantes dentales en los pacientes oncológicos expuestos a los BF IV más potentes (zoledronato y pamidronato) o administrados con mucha frecuencia (4 a 12 veces al año) ^(27, 28).

Después del tratamiento intravenoso en pacientes asintomáticos

Evitar la realización de cualquier tipo de cirugía oral, al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del BF. Aunque es cierto que se ha demostrado la presencia de zoledronato hasta 12 años después, no hay datos al respecto en la literatura médica, por lo que este punto permanece controvertido. El odontólogo deberá motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente durante largo tiempo ⁽²⁶⁾.

En pacientes tratados con BF orales

Antes de la administración del bifosfonato oral

Se debe informar y recomendar a los pacientes evaluar su salud oral, los especialistas en salud oral tienen 3 años

para poder realizar el tratamiento que consideren necesario para alcanzar el óptimo estado de salud oral ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Pacientes asintomáticos con menos de 3 años de tratamiento con BF oral y sin factores de riesgo

Se puede realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, pero se deberá obtener un consentimiento informado que incluya el riesgo de desarrollar OMRB y se deberá controlar periódicamente (al menos anualmente) el estado de salud oral ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Pacientes asintomáticos con menos de 3 años de tratamiento con BF oral y con factores de riesgo (glucocorticoides y edad por encima de 70 años)

Se recomienda la suspensión del BF oral (proceso conocido como *Drug Holiday* o suspensión temporal del medicamento) durante al menos, 3 meses antes de la cirugía oral y no se debe reiniciar hasta que haya concluido la cicatrización de la herida quirúrgica ⁽²⁶⁻²⁸⁾, además del consentimiento informado y del control periódico, al menos anual, del estado de salud oral ⁽²⁶⁾. La utilidad del CTX ⁽²⁶⁻²⁸⁾ y las vacaciones terapéuticas del BF oral ^(27, 28) precisan de mayor evidencia científica para su recomendación.

Pacientes asintomáticos con más de 3 años de tratamiento con BF oral, con o sin factores de riesgo (glucocorticoides y edad por encima de 70 años)

Las mismas recomendaciones que en el grupo precedente ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con los BF

Las pautas generales del tratamiento de la OMRB son: higiene oral y colutorios con clorhexidina al 0,12%, tratamiento antibiótico (Tabla 4) de forma continua o intermitente y evitar cirugía o desbridamiento amplio en la medida de lo posible ^(6,13).

Se deben evitar los procedimientos quirúrgicos dentoalveolares electivos en los pacientes con OMRB establecida, porque el área quirúrgica puede llevar a una nueva área de hueso necrótico expuesto ^(27,28). Otras modalidades terapéuticas utilizadas en algunos casos son: el oxígeno hiperbárico ^(14,27,28,63), plasma rico en plaquetas con factores de crecimiento ^(23,28), proteína morfogenética ósea ⁽²⁸⁾, hormona paratiroidea ^(23,28) y laser terapia de bajo nivel ⁽⁵⁸⁾.

Hasta el momento, no hay evidencias claras de que la suspensión del BF IV mejore la evolución del cuadro clínico de la OMRB ^(13,58). La suspensión del tratamiento con los BF IV no ofrece beneficios a corto plazo ^(27,28).

Sin embargo, si las condiciones sistémicas lo permiten, la interrupción a largo plazo puede ser beneficiosa en la estabilización de los sitios de OMRB ya establecidos, en

la reducción del riesgo de desarrollarla en nuevos sitios y en la reducción de los síntomas clínicos ^(12,27,28,58).

Los riesgos y beneficios de continuar con la terapia con BF deben ser consensuados entre el oncólogo, el cirujano oral y maxilofacial y el paciente ^(27,28). La AAOMS ^(27,28) considera que la suspensión del BF oral en los pacientes con OMRB se asocia a una mejoría clínica gradual de la misma. Por lo tanto, si las condiciones sistémicas del paciente lo permiten, se debe consensuar la suspensión del BF oral con el médico prescriptor y con el paciente. Barrientos *et al.* ⁽⁶⁶⁾ consideran que el manejo terapéutico de la OMRB es muy complicado, ya que ninguna de las opciones de tratamiento descritas en la literatura ha demostrado muy buenos resultados clínicos.

Sin embargo, Ruggiero *et al.* ⁽¹⁹⁾, Barrientos *et al.* ⁽⁶⁶⁾, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS, citada por Arango *et al.*) ⁽⁶⁷⁾, Ibrahim *et al.* ⁽⁶⁸⁾ y La Verde *et al.* ⁽⁵⁷⁾ han establecido una serie de criterios clínicos y medidas terapéuticas a seguir, en función de la etapa de administración del medicamento y el estadio de la enfermedad (Tabla 5).

Tabla 4. Antibióticos utilizados en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con el tratamiento con BF

De primera elección

Amoxicilina 500 mg c/6 h, VO
Penicilina V-K 500 mg c/6 h, VO
Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mg c/12 h, VO

Alérgicos a la penicilina

Ciprofloxacino 500 mg c/12 h, VO
Levofloxacino 500 mg c/24 h, VO
Eritromicina 400 mg c/8 h, VO
Azitromicina 250 mg c/24 h, VO
Clindamicina 300 mg c/8 h, VO
Doxiciclina 100 mg c/24 h, VO

Si la infección es resistente o muy sintomática

Se añade al tratamiento previo metronidazol 500 mg c/8 h, VO

Si la infección es severa (celulitis): paciente ingresado

Amoxicilina-clavulánico 1.000/200 mg c/6 h, IV +
Metronidazol 500 mg c/8 h, IV

En caso de alergia a penicilina

Ciprofloxacino 500 mg c/12 h, IV + metronidazol 500 mg c/8 h, IV
Eritromicina 400 mg c/8 h, IV + metronidazol 500 mg c/8 h, IV

VO: vía oral

IV: intravenoso

Tabla 5. Protocolos de tratamiento para la OMRB

Categoría en riesgo	Criterios clínicos y medidas terapéuticas
Estadio 0	No hay tratamiento indicado Educación del paciente Evaluación radiográfica Rehabilitación bucal integral Evitar y descartar infecciones Evitar procedimientos dentales invasivos
Estadio 0 etapa 1	Enjuagues orales antibacteriales (clorhexidina al 0,12% 2-3 veces x día) Seguimiento clínico cada 3-4 meses Educación del paciente Evaluar la terapia con BF
Estadio 0 etapa 2	Tratamiento antibiótico, con antimicrobianos de amplio espectro Enjuagues orales antibacteriales (clorhexidina al 0,12% 2-3 veces x día) Control del dolor Desbridamientos superficiales para aliviar la irritación de tejidos blandos
Estadio 0 etapa 3	Enjuagues orales antibacteriales (clorhexidina al 0,12% 2-3 veces x día) Terapia antibiótica y control del dolor Desbridamiento quirúrgico local de márgenes filosos, resección, para paliación a largo plazo del dolor e infección Las biopsias no están recomendadas Diseñar un dispositivo removible para cubrir y proteger la zona de hueso expuesto

Fuente: Ruggiero et al. ⁽¹⁹⁾, Barrientos et al. ⁽⁶⁶⁾, Ibrahim et al. ⁽⁶⁸⁾, AAOMS ⁽⁶⁷⁾

CONCLUSIONES

1. Los BF son fármacos con unos beneficios demostrados y contrastados para el tratamiento de enfermedades con reabsorción ósea.
2. Los BF son mayormente utilizados en el tratamiento del cáncer y enfermedades óseas debilitantes como la osteoporosis y la enfermedad de Paget.
3. La OMRB es un efecto secundario o una complicación importante de los bifosfonatos, pero su incidencia oscila entre 0,8 y 12% en los casos con tratamiento intravenoso por cáncer, mientras que es notablemente inferior en los pacientes tratados por vía oral; por ello, siempre se deberán valorar y tener muy en cuenta los efectos beneficiosos de los mismos, antes de retirarlos o suprimirlos.
4. La OMRB se relaciona, principalmente, con la potencia de los bifosfonatos, el tiempo de tratamiento y las extracciones o cirugía bucal que afecten al hueso.
5. Todos los pacientes que hayan recibido tratamiento con BF deben ser advertidos de la existencia de este efecto secundario y deben realizar una revisión bucodental para eliminar los focos infecciosos e irritativos antes de comenzar el tratamiento con BF.
6. Todos los odontólogos y cirujanos maxilofaciales deben conocer la existencia de esta enfermedad y averiguar perfectamente los antecedentes médicos y farmacológicos de los pacientes para minimizar la aparición de la OMRB. También los odontólogos deben entregar a sus pacientes el consentimiento informado antes de empezar cualquier actividad quirúrgica o tratamiento bucal que afecte al hueso.

Hoy por hoy, en relación al manejo odontológico en estos pacientes se clasifica de acuerdo a la duración y la vía de administración de los bifosfonatos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med Oral, Pat Oral y Cir Bucal* 2006; 11:E151-7.
2. Villoria C. Efectos de bisfosfonatos sobre el hueso y su repercusión sobre el movimiento ortodóncico. Revisión de la literatura. *Acta Odontol Venez.* 2004;42(1):55-8.
3. 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(5):527-34.
4. Barrientos Lezcano FJ, Peral Cagigal B, De la Peña Varela G, Sánchez Cuéllar LA, García Cantera JM, Serrat Soto A, et al. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos: prevención y actitud terapéutica. *Rev Esp Cir Oral Maxillofac.* 2007;29(5):309-17.
5. Saiz Cáceres F, Galea Martín T, Valentín Tovar R. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos: a propósito de un caso. *MedPal.* 2008;15(2):65-8.
6. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
7. Bagan JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(2):120-3.
8. 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(11):1567-75.

9. Calvo-Villas JM, Tapia Torres M, Govantes Rodríguez J, Carreter de Granada E, Sicilia Guillén F. Osteonecrosis del maxilar en pacientes con mieloma múltiple durante y después del tratamiento con ácido zoledrónico. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(15):576-9.
10. Heras Rincón I, Zubillaga Rodríguez I, Castrillo Tambay M, Montalvo Moreno JJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. *Therapeutic recommendations*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(4):E267-71.
11. Kwon YD, Kim YR, Choi BJ, Lee DW, Kim DY. Osteonecrosis de los maxilares en relación con bifosfonatos: desenlace favorable tras la interrupción del tratamiento. *Quintessence (ed esp)*. 2010; 23(7):342-3.
12. Bolívar Puigoriol E, Camprond Tuneu N, Farriols Danés C, Planas Domingo J. Osteonecrosis maxilar secundaria al tratamiento con zoledronato: a propósito de tres casos. *Aten Primaria*. 2010;42(10):534-5.
13. Joshi Otero J, Rollón Mayordomo A, Coello Suanzes J, Lledó Villar E, Lozano Rosado R, Sánchez-Moliní M, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos: revisión de ocho casos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2011;33(1):15-21.
14. Vera-Sirera B, Pellín-Carcelén A, Vera-Sempere FJ. Osteonecrosis maxilar relacionada con bifosfonatos (OMRB): consideraciones patogénicas con posibles implicaciones terapéuticas. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2012;34(2):94-5.
15. Del Castillo Pardo de Vera JL, García de Marcos JA, Arroyo Rodríguez S, Galdeano Arenas M, Calderón Polanco J. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2007;29(5):295-308.
16. Echeveste Inzagaray JM, Martínez Morentin M. Osteonecrosis mandibular relacionada con la toma de bifosfonatos por vía oral: a propósito de un caso. *Semergen Soc. Esp. Med. Rural Gen*. 2011;378:430-2.
17. Ishikawa T. A case of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in a patient who had received intravenous bisphosphonates. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014;41(2):225-7.
18. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, Goltzman D, Hanley DA, Hodsman A, Josse R, Jovaisas A, Juby A, Kaiser S, Karaplis A, Kendler A, Khan A, Nqui D, Olszynski W, Ste-Marie LG, Adachi J. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: Expected benefits, potential harms and drug holidays. *Can Fam Physician*. 2014;60(4):324-33.
19. Ruggiero S, Gralow J, Marx R, Hoff A, Schubert M, Huryn J y col. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2006;2(1):7-14.
20. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1104-07.
21. Sánchez A. Bifosfonatos: ¿Por cuánto tiempo? *Actualiz Osteología*. 2006;2(2):86-8.
22. Bornstein MM. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos. Nuevo factor de riesgo en la cirugía oral y la implantología oral. *Quintessence (ed esp)*. 2010;23(5):232-7.
23. Del Valle Yépez Guillén J, Martínez de Páez N, Gottberg de Noguera E. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos. *Rev Odontol Andes*. 2008;4(1):43-54.
24. Jiménez Soriano Y, Bagan JV. Los bifosfonatos, nueva causa de osteonecrosis maxilar por fármacos: situación actual. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10 (Suppl 2):E88-91.
25. Casal C, Somoza E, Álvarez AM, Fariña J, Álvarez T. Osteonecrosis de maxilares relacionada con el uso de bifosfonatos. *Farmacéuticos de Atención Primaria*. 2012;10(1):9-14.
26. Junquera LM, Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2008; 30(3):145-56.
27. 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(3):369-76.
28. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67 (5 Suppl):2-12.
29. Barrios E, García V. Uso de bisfosfonatos en la infancia. Mesa redonda: Novedades en pediatría. Mayo-Agosto 2005. *BSCP Can Ped* 2005; 29(2):3-4.
30. Jaimes M, Oliveira GR, Olate S, Albergaria Barbosa JR de. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura. *Av. Odontostomatol* 2008; 24(3):219-26.
31. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science*. 1969; 165(3899): 1262-4.
32. Fleisch H, Russell RG, Simpsom B, Mühlbauer RC. Prevention by diphosphonate of immobilization "osteoporosis" in rats. *Nature*. Julio 1969; 223(5302): 211-2.
33. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35(7): 588-93.
34. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovo P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(10):613-7.
35. Marx RE, 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(12):2397-410.
36. Atanes-Bonome P, Atanes-Bonome A, Ríos-Lage P, Atanes-Sandoval AD. Osteonecrosis de los maxilares relacionada con el tratamiento con bifosfonatos. *Semergen*. 2013. Abril;40(3):143-8.
37. Asociación Americana de Endodoncistas (AAE). [página en internet]. Bisphosphonates - drugs used to treat osteoporosis, certain cancers and Paget's disease - may put patients at risk for deterioration of the jaw 2006. USA: CBS Interactive Inc.; c2007-09 [actualizado: 12-04S- 13; citado: 12 de abril del 2013]. Disponible en: http://findarticles.com/p/articles/mi_pwwi/is_200603/ai_n16117303/print
38. Cuevas-Ruiz M, Martínez-Sancho I, Fernández-Zubiaga M, Zamora M, Álamo O. Osteonecrosis del maxilar en paciente con mieloma múltiple tratado con bisfosfonatos. *Electrón J Biomed*. 2006;3(24): 14-28.
39. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*. 2008;19(3):420-32.
40. Tau C. Tratamiento de osteogénesis imperfecta con bisfosfonatos. *Medicina (Buenos Aires)* 2007;67(4):389-95.
41. Rogers MJ. From molds and macrophages to mavelonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 2004;75(6):451-61.

42. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4253-4.
43. Pastor D, Garatea J, Martino R, Etayo A, Sebastián C. Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos. Presentación de tres nuevos casos. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2006; 11(1): E76-9.
44. Fundación Internacional del Mieloma. Una explicación de la terapia con Bisfosfonatos [página en internet]. 2006. California, USA: International Myeloma Foundation; c2005-08. [11-09- 13; citado: 11 de setiembre del 2013]. Disponible en: http://myeloma.org/pdfs/UBis_Spanish.pdf
45. Assael L. New foundations in understanding Osteonecrosis of the Jaws. Editorial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(2):125-6.
46. Hellstein J, Marek CL. Bisphosphonate Osteochemonecrosis (Bis-Phossy Jaw): Is this Phossy Jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(5):682-9.
47. Hupp J, Ellis III E, Tucker M. Contemporary oral and maxillofacial surgery. 5a ed. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 2008.
48. Adamo V, Caristi N, Saccà MM, Ferraro G, Arcanà C, Maisano R, et al. Current knowledge and future directions on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(8):1351-61.
49. Van den Wyngaert T, Claeys T, Huizing MT, Vermorken JB, Fossion E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol.* 2009;20(2):331-6.
50. Mondello P, Pitini V, Arrigo C, Mondello S, Mian M, Altavilla G. Necrotizing fasciitis as a rare complication of osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma treated with lenalidomine: case report and review of the literature. *Springerplus.* 2014;3:123.
51. Borrás J, Rosique D, Giner V, Galán A. Osteonecrosis maxilar asociada a zoledronato. *Farm Hosp. Cartas al director.* 2006;30(3):193-19.
52. Carstos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcome. A medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(1):23-30.
53. Bagán JV, Diz Dios P, Gallego L, Infante-Cossio P, Jiménez Y, Junquera LM, et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13 (Suppl 3):161-7.
54. Casal Llorente C, Somoza Orosa E, Rey Rodríguez E, Álvarez Crucio AM, Fariña Rodríguez J. Osteonecrosis mandibular: un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos. *Cad Aten Primaria.* 2011;18(1):20-3.
55. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonates therapy. *Oncologist.* 2008;13(8):911-20.
56. Escobar López EA, López López J, Marques Soares MS, Chimenos Küstner E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av Odontostomatol.* 2007; 23(2): 91-101.
57. La Verde N, Bareggi C, Garassino M, Borgonovo K, Sburlati P, Pedretti D, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with Bisphosphonates: how the knowledge of a phenomenon can change its evolution. *Support Care Cancer.* 2008;16(11):1311-15.
58. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfaro F, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol.* 2007; 18 (Suppl 6):168-72.
59. Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood.* 2008;112(7):2709-12.
60. Gupta S, Gupta H, Mandhyan D, Srivastava S. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. *Natl J Maxillofac Surg* 2013;4(2):151-8.
61. Bagán JV, Jiménez Y, Díaz JM, Murillo J, Sanchis JM, Poveda R et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol.* 2009;45(7):645-6.
62. Jaimes M, Chaves Netto HDM, Olate S, Chaves MMGA, Barbosa AJR. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. Consideraciones sobre su tratamiento. *Int J Morphol.* 2008;26(3):681-8.
63. Aspenberg P. Bisphosphonates and implants. An overview. *Acta Orthopaedica.* 2009;80(1):119-23.
64. Flichy-Fernández AJ, Balaguer-Martínez J, Peñarrocha-Diago M, Bagán JV. Bisphosphonates and dental implants: current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14(7): E355-60.
65. Rugani P, Kimbauer B, Acham S, Truschnegg A, Jakse N. Implant placement adjacent to successfully treated bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Oral Implantol* 2014;40(2):1-114.
66. Barrientos F, Peral B, De la Peña G, Sánchez L, García J, Serrat A y col. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: prevención y actitud terapéutica. *Rev Esp Cir Oral Maxillofac* 2007; 29(5):7.
67. Arango O, Orellana J, Cifuentes D. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de Bifosfonatos (ONMAB). Revisión de la literatura, recomendaciones y presentación de un caso. *Rev Fed Odontol Col* 2007;70(220):15-25.
68. Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, Mercatali L, Ronconi S, Vicini C et al. Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Bone Metastases Treated with Bisphosphonates: A Retrospective Study. *Oncologist* 2008;13(3):330-6.

Recibido: 04 de febrero de 2014

Aceptado para publicación: 07 de abril de 2014

Citar como: Citar como: Arbildo-Vega H, Chumpitaz-Durand R, Vidal-Mosquera A. Osteonecrosis de los maxilares relacionado con el tratamiento con bifosfonatos. Una revisión. *KIRU.* 2014;11(1):90-100.