

Sosa Henríquez M^{1,2}, Gómez de Tejada Romero MJ², Bagán Sebastián JV², Díaz Curiel M², Díez Pérez A², Jódar Gimeno E², Junquera Gutiérrez L², del Pino Montes J², Vicente Barrero M²

1 Coordinador

2 Miembros del Comité Científico

(Ver Anexo 1)

Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso

Documento de consenso de la **Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)** conjuntamente con: Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, Sociedad Española de Cirugía Bucal, Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas, Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Medicina Oral, Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física, Sociedad Española de Reumatología, Sociedad Iberoamericana de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral.

Resumen

Nuestro objetivo ha sido elaborar un documento de posición sobre el riesgo de desarrollar una osteonecrosis de maxilares (ONM) en los pacientes que reciben bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis, identificando y valorando el grado de evidencia que apoyan las recomendaciones.

Para ello se revisaron los estudios publicados sobre la definición, epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento de la ONM, elaborándose tras su análisis las presentes recomendaciones. Éstas se efectuaron tras un proceso pre-especificado y reproducible, que incluyó un modelo aceptado para la evaluación y la cita de la evidencia que las apoyaban. El documento, una vez elaborado por los coordinadores, fue revisado y discutido por todos los miembros del panel, elaborándose las recomendaciones provisionales que finalmente fueron estudiadas y aprobadas por los expertos de las sociedades médicas relacionadas con el metabolismo mineral óseo, que se muestran en el Anexo 2.

Osteonecrosis of the Jaw

Summary

Our objective has been to write a position statement on the risk of developing maxillary osteonecrosis (ONJ) in patients receiving bisphosphonates for the treatment of osteoporosis, and identifying and evaluating the extent of the evidence which supports the recommendations. In order to do this we have reviewed the published studies on the definition, epidemiology, physiopathology, clinical manifestation, diagnosis and treatment of ONJ, producing, after their analysis, the current recommendations. These have been developed after a pre-agreed and reproducible process, which included an accepted model for the evaluation and citing of the evidence which supports them. The document, once produced by the coordinators, was reviewed and discussed by all the members of the panel, who produced draft recommendations which were finally studied and approved by the experts of the medical societies concerned with bone mineral metabolism, listed in Annex 2.

1. Introducción

La osteonecrosis es una entidad clínica poco frecuente, asociada a una alteración del aporte sanguíneo o a una inhibición de la osteoblastogénesis e incremento de la apoptosis de los osteocitos. En el pasado, la osteonecrosis se ha relacionado con enfermedades como el lupus, la anemia de células falciformes o la enfermedad de Caisson, o con algunos tratamientos como los corticoides o la radioterapia¹.

En 2003 y 2004 se publicaron los primeros casos de un proceso que fue denominado osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes que tomaban bifosfonatos^{2,3}. Los bifosfonatos son un grupo de fármacos que se utilizan ampliamente en un gran número de enfermedades metabólicas óseas, algunas de ellas muy frecuentes entre la población anciana, como la osteoporosis. Los casos inicialmente descritos de ONM se produjeron en pacientes que recibieron dosis muy elevadas de bifosfonatos, en un contexto de enfermedad neoplásica con metástasis, siendo muy escasos los casos descritos entre los pacientes que reciben estos fármacos a dosis para la osteoporosis. Aún así, se generó alarma tanto en la comunidad científica como en la población en general. La ONM tiene una etiopatogenia multifactorial, y se ha observado también en pacientes que no tomaban bifosfonatos. Con el objetivo de intentar aclarar los aspectos más controvertidos, hemos realizado el presente documento de posición.

2. Definición

El primer problema con que nos encontramos a la hora de estudiar la ONM es la ausencia de una definición clara y universalmente aceptada. Un panel de expertos de la Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral (American Society for Bone and Mineral Research - ASBMR)⁴ recientemente recomendó utilizar la definición de "un área de hueso expuesto que persiste durante más de 8 semanas en ausencia de radiación previa y/o metástasis en la mandíbula". La Academia Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) publicó una definición muy similar: los pacientes pueden tener una ONM si reúnen estos tres requisitos: 1) uso actual o previo de un bifosfonato; 2) presencia de hueso expuesto o necrótico en la región maxilofacial que ha persistido durante 8 semanas; y 3) ausencia de radioterapia de los maxilares⁵. En España, un panel de expertos recomienda la utilización de los siguientes criterios para la definición de ONM en pacientes neoplásicos tratados con bifosfonatos intravenosos⁶:

1. Paciente que recibió o está recibiendo tratamiento con bifosfonatos intravenosos.

2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular. También pueden existir casos sin exposición ósea, con dolor o fístulas, que deben ser considerados como candidatos para realizar un estudio más detallado.

3. El hueso expuesto presenta un aspecto necrótico.

4. La lesión se presenta de forma espontánea o, más frecuentemente, tras un antecedente de cirugía dento-alveolar (especialmente exodoncias).

5. Ausencia de cicatrización durante un periodo de, al menos, 6 semanas.

La elaboración de estos criterios es muy importante, ya que permite resolver uno de los principales problemas de la ONM: su identificación o diagnóstico.

3. Etiopatogenia

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

3.a. Alteración de la inmunidad y de los mecanismos reparadores, debidos a la neoplasia.

3.b. Compromiso vascular.

3.c. Bajo recambio óseo.

3.d. Toxicidad ósea de los bifosfonatos.

3.e. Toxicidad de los bifosfonatos en los tejidos blandos.

3.f. Otros.

3.a. Alteración de la inmunidad y de los mecanismos reparadores, debidos a la neoplasia

En más del 95% de los pacientes con ONM existe una neoplasia como enfermedad de base⁷. Cuando existen metástasis, la enfermedad neoplásica por sí misma incrementa el riesgo de infección y se asocia a una alteración en la curación de los tejidos⁸. Por otra parte, los pacientes con neoplasia suelen recibir medicación con efecto inhibitorio sobre la inmunidad, como los inmunosupresores o los corticoides; y todo ello, en su conjunto, predispone a los pacientes oncológicos a desarrollar osteomielitis oral o a sufrir infecciones en los lugares donde se realizan extracciones dentales. De hecho, en la ONM existe un importante componente infeccioso, sobre todo por el *Actinomyces*⁹. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que todos estos factores han estado presentes durante décadas atrás, y, por lo tanto, por sí mismos no explican la emergencia de la ONM en los últimos años, aunque puedan contribuir a ella.

3.b. Compromiso vascular

Dado que a la enfermedad se le ha denominado ONM, se ha estipulado que el compromiso vascular era una de las claves en su etiopatogenia. Aunque no conocemos la etiología de la ONM, sí sabemos que en la reducción de la vascularización que existe en mayor o menor medida no es el único factor etiopatogénico. Así, Hansen⁹ ha informado de la normalidad del patrón vascular en 7 de 8 biopsias de pacientes con ONM, hallazgos similares a los descritos por otros autores¹⁰. Por alguna razón que se nos escapa, ha habido tendencia a equiparar la ONM a la necrosis avascular del hueso en otros lugares, como en la cadera, cuando no existe ningún paralelismo clínico ni fisiopatológico entre ambas entidades^{7,11,12}.

Puesto que en los pacientes con ONM se produce una alteración en la mucosa, mostrándose en la mayoría de ellos el hueso expuesto, se ha investigado el posible efecto de los bifosfonatos sobre la proliferación celular. Existe alguna evidencia de que los bifosfonatos a dosis elevadas, por ejemplo el zoledronato, inhiben dicha proliferación¹³, pero es improbable que este efecto sea en sí mismo el principal agente etiológico en la ONM.

3.c. Bajo recambio óseo

Se ha sugerido que un recambio óseo bajo pudiera ser un factor etiopatogénico que contribuiría al desarrollo de la ONM. De esta forma se postula la hipótesis de que los bifosfonatos, que actúan inhibiendo la resorción ósea, al utilizarse a dosis muy elevadas en los pacientes neoplásicos (precisamente en los que más frecuentemente se han descrito los casos de ONM) favorecen el desarrollo de la enfermedad maxilar; pero es difícil consolidar una hipótesis en la que la reducción del recambio óseo conduzca a una alteración en la curación de los tejidos blandos después de una intervención dental.

En los estudios histopatológicos óseos de pacientes con ONM no se ha observado "hueso congelado". Varios autores han descrito la existencia de resorción activa en más de la mitad de los pacientes con ONM^{9,10}. Buscando similitud con otras enfermedades óseas, en el hipoparatiroidismo primario (en el que existe un bajo recambio óseo) no se han descrito casos de ONM, pero en la osteopetrosis sí se han publicado algunos casos de osteomielitis y osteonecrosis¹⁴. En estos casos se ha atribuido el desarrollo de estas lesiones a la obliteración de la médula ósea por el hueso esclerótico^{15,16}.

La ONM se ha descrito cuando los bifosfonatos ya estaban comercializados y utilizándose en la práctica clínica diaria. Durante el desarrollo de los ensayos clínicos no se describieron casos de esta enfermedad. Tan sólo recientemente con el ácido zoledrónico, en el estudio HORIZON¹⁷⁻¹⁹, se constató que no existía aumento en el riesgo de ONM, ya que, al final del estudio, se recogieron en el estudio 2 casos, uno en la rama que recibió el fármaco y otro en la rama que recibió placebo.

Finalmente, si la lesión es por una inhibición de la resorción ósea, debe tenerse en cuenta que se están estudiando nuevos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, como el denosumab o los inhibidores de la catepsina K, que también reducen de forma importante el recambio óseo y en los que, al menos de momento, no se han descrito casos de ONM.

3.d. Toxicidad ósea de los bifosfonatos

Los bifosfonatos son fármacos cuya acción sobre el remodelado óseo es inhibir la actividad de los osteoclastos. Por ello se ha pensado que la ONM podría constituir una manifestación ósea de esta supresión del remodelado óseo, máxime cuando se utilizan a dosis muy elevadas. Estudios histológicos realizados en pacientes con ONM han mos-

trado la existencia de lagunas osteocíticas vacías⁹, osteocitos necróticos¹⁰, pero también lagunas conteniendo osteocitos sanos. Incluso existen estudios que indican que los bifosfonatos reducen la apoptosis de los osteocitos²⁰.

Como la ONM se ha observado sobre todo con los bifosfonatos más potentes, administrados por vía intravenosa²¹ y a dosis muy elevadas, todo esto, unido a los hallazgos histológicos, ha permitido elaborar la hipótesis de la toxicidad directa de los bifosfonatos sobre el hueso. Sin embargo, en contra de la misma va el hecho de la afectación exclusiva de los maxilares y no de otros huesos, en los que los bifosfonatos actuarían por igual. Por otra parte, no se ha descrito una disminución de la capacidad de reparación de las fracturas ni en los pacientes afectados de ONM ni en los diferentes ensayos realizados con bifosfonatos^{18,22-25} aunque un reciente estudio de cohortes demuestra una asociación significativa entre el uso de bifosfonatos y la pseudoartrosis en fractura de húmero, si bien la incidencia en términos absolutos es ínfima²². En otro estudio, Abrahamsen y cols.⁹³ describen que más de 6 años de tratamiento con alendronato no aumenta el riesgo de fractura de fémur.

3.e. Toxicidad de los bifosfonatos en los tejidos blandos

Otra teoría que se ha publicado recientemente es que los bifosfonatos se acumularían en el hueso alveolar, ya sea en la mandíbula como en el maxilar, produciendo toxicidad del tejido blando circundante³². Los bifosfonatos no sólo actúan sobre el hueso (aunque es en el tejido óseo donde fundamentalmente ejercen su acción), sino también en otras células. Por una parte, la reacción de fase aguda que habitualmente ocurre tras la administración intravenosa de bifosfonatos produce una inhibición del enzima farnesil-pirofosfato-sintetasa (FPP), que en los monocitos inducen la activación de las células $T\gamma, \delta$ ²⁶. Se han descrito efectos similares en otras células, como macrófagos, células endoteliales, células tumorales y osteoblastos²⁷. Estos efectos están relacionados con la potencia de los bifosfonatos y el tiempo de exposición de las células a estos fármacos, lo que sugiere que se produzca una acumulación gradual de este fármaco en las células con el paso del tiempo^{7,11,12}. En otro estudio se demostró que la proliferación de los osteoblastos existentes en el ligamento periodontal disminuía a medida que aumentaba la concentración de alendronato en el medio de cultivo²⁸. En los macrófagos y otras células, los bifosfonatos penetran en las mismas por un proceso de endocitosis²⁹ que es unidireccional, y que al no existir un mecanismo para eliminar este fármaco, conduciría a su acumulación.

Por último, debe tenerse también en cuenta que se ha documentado muy bien la posibilidad de inflamación gastrointestinal, esofagitis y úlceras, que se observaban con mayor frecuencia cuando los bifosfonatos se administraban por vía oral a diario. Este efecto secundario probablemente representa una toxicidad por contacto similar a

las ulceraciones orales observadas al chupar los comprimidos de bifosfonatos³⁰.

3.f. Otros

Por otra parte, Kamaishi y cols.³¹ publicaron en 2007 una serie de 31 casos de los cuales 18 (58%) eran diabéticos o tenían una alteración de la glucosa en ayunas, mientras que en el grupo control, constituido por pacientes oncológicos tratados con bifosfonatos y sin ONM, la prevalencia de diabetes fue del 12% y en la población general del 16%. De estos pacientes, en 2 casos (6,4%) no existía neoplasia como enfermedad de base (1 osteoporosis y 1 artritis reumatoide). Los autores concluyen que la diabetes puede ser un factor de riesgo para la ONM y sugieren posibles mecanismos fisiopatológicos por los que la diabetes puede incrementar el efecto de los bifosfonatos.

Estos factores etiopatogénicos no son excluyentes entre sí. De hecho, posiblemente la ONM sea una enfermedad cuya etiopatogenia sea multifactorial^{7,11,12,32}. Por otra parte, también debe tenerse en cuenta que hasta en un 70% de los casos existe una manipulación dental en estos pacientes: exodoncias, implantes, etc.^{2,3,7,10-12,21,32-34}, pero que en un 30% se observa la ONM sin esta manipulación.

4. Epidemiología

Disponemos de cierta información sobre la epidemiología de la ONM que hemos podido obtener por diferentes vías: a) descripción de casos y revisión de las series; b) estudios de prevalencia basados en la población; y c) datos obtenidos de los estudios pivotaes.

4.a. Descripción y revisión de casos

La primera publicación de casos de ONM se produjo en 2003 por Marx y cols.². Estos autores recogieron un total de 36 casos de ONM. Todos ellos recibieron bifosfonatos por vía i.v., pamidronato y/o zoledronato, a dosis elevadas. En todos los casos existía una neoplasia como enfermedad de base, con la excepción de un caso de osteoporosis (2,7%). Al tratarse de una carta al editor, no se especificó ni la dosis de bifosfonato ni el tiempo que lo recibió el paciente afecto de osteoporosis.

Un año después, en 2004, Ruggiero y cols.³ recogieron un total de 63 casos de ONM, que hasta el momento constituye una de las series de pacientes más importantes. De estos 63 casos, la enfermedad de base fue la osteoporosis en 7 pacientes (11,1%), siendo los restantes pacientes oncológicos.

Desde entonces, se ha publicado un gran número de artículos, la mayoría conteniendo descripciones de casos aislados o series más o menos cortas^{35,36-66}. En estas publicaciones, los factores de riesgo más frecuentemente encontrados son la presencia de una neoplasia de base, que se recoge en más del 95% de los casos, y la administración de bifosfonatos potentes por vía i.v.^{67,68}. El zoledronato es un bifosfonato de 3ª generación que se administra por vía i.v., siendo en estos momentos el bifosfonato más potente de que disponemos⁶⁹. Por ello, la mayor parte de casos de

ONM se asocian a este fármaco, sobre todo después de su comercialización y empleo casi sistemático en los pacientes afectados de neoplasias en los que clínicamente existe un elevado riesgo de hipercalcemia y/o metástasis óseas, como ocurre en el mieloma múltiple, el cáncer de próstata, el cáncer de mama y los linfomas⁴.

El grupo de trabajo en ONM de la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) realizó una revisión de los casos de ONM publicados en el PubMed y Medline y encontraron un total de 57 casos de ONM en pacientes tratados con bifosfonatos para la osteoporosis y 7 casos en pacientes afectados de enfermedad de Paget. De los 57 casos de osteoporosis, la mayor parte de los pacientes habían recibido alendronato, 2 risedronato, 1 una combinación de alendronato y risedronato, y 2 pamidronato y/o zoledronato i.v. La conclusión del grupo de trabajo fue que el riesgo de ONM asociado a la terapia con bifosfonatos para la osteoporosis era de entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/tratamiento y año⁷⁰.

4.b. Estudios de prevalencia basados en la población

Se han publicado dos amplios estudios en pacientes que reciben bifosfonatos y ambos han confirmado que el riesgo de sufrir una ONM en pacientes que no tienen cáncer es muy baja:

- En un estudio realizado en Alemania, que incluyó a 780.000 pacientes que recibían bifosfonatos para la osteoporosis, se encontraron 3 casos de ONM, con una prevalencia estimada de 0,0038%, lo que equivale a un riesgo de 1 caso por cada 100.000 pacientes y año⁷¹. Este estudio tiene la limitación de que los diagnósticos de ONM no pudieron ser verificados.

- Por otro lado, investigadores australianos realizaron una encuesta postal buscando casos de ONM relacionados con los bifosfonatos. Obtuvieron 154 casos, de los cuales 114 tenían una neoplasia, 8 enfermedad de Paget y 36 osteoporosis. Todos los pacientes del grupo de osteoporosis habían recibido alendronato. Se estimó una frecuencia de ONM de entre el 0,04% y el 0,01% aumentando entre el 0,09% y el 0,34% entre los antecedentes al paciente se había realizado una exodoncia. El estudio tenía muchas limitaciones metodológicas, como, por ejemplo, que la información fuese facilitada por correo sin poderse confirmar la existencia o no de ONM, y sin poderse asimismo excluir la posibilidad de duplicación de casos; además, sólo se recogieron los casos de la medicina pública y ninguno de la medicina privada^{22-24,72-74}.

4.c. Estudios clínicos aleatorizados

Dado que la ONM era una enfermedad que no se asociaba a ellos cuando se realizaron los estudios pivotaes con los diferentes bifosfonatos, no se dispone de información sobre casos que pudieran haberse producido en estos estudios ni con etidronato, alendronato, risedronato o ibandronato¹⁸. En su diseño tampoco se recogieron efectos secundarios adversos en la cavidad oral.

Por el contrario, en el estudio HORIZON, que es el pivotal para el ácido zoledrónico, sí se recogieron los posibles casos de ONM. Este estudio fue realizado en 7.736 mujeres y se administraron 5 mg de zoledronato al grupo tratado y placebo al grupo control con un suplemento de calcio y vitamina D en ambos grupos. Al finalizar el estudio se recogieron 2 casos de ONM uno en cada grupo, por lo que se concluyó que el ácido zoledrónico a la dosis que se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis (5 mg i.v. anuales) no incrementa el riesgo de ONM^{5,17}.

5. Estadíos clínicos de la ONM

La AAOMS ha descrito los siguientes estadíos clínicos de la ONM⁵:

Estadío I: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección.

Estadío II: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor y signos evidentes de infección.

Estadío III: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes signos: fractura patológica, fístula extra-oral u osteolisis que se extiende al borde inferior.

6. Diagnóstico

El primer problema que tenemos a la hora de diagnosticar la ONM es la ausencia de una única definición universalmente aceptada. Por ello, debemos optar por aquella que mejor se adapte a nuestras circunstancias clínicas.

El panel de expertos de la ASBMR recomienda diferenciar entre **caso confirmado** que se define como un área de hueso expuesto en la región maxilofacial que no cura después de 8 semanas tras la identificación por facultativo, en un paciente en tratamiento con bifosfonatos y que no ha recibido radioterapia en la región craneofacial. Estas 8 semanas, es el periodo de tiempo en el que curan la mayor parte de los traumas, exodoncias y procedimientos quirúrgicos orales que han podido generar daño en los tejidos blandos. En el caso de que la lesión haya aparecido espontáneamente o se desconozca el tiempo de evolución de la misma, el periodo de 8 semanas comienza en el momento en que el facultativo (médico, odontólogo) haya documentado la lesión. Un **caso sospechoso** sería cuando existen las mismas circunstancias anteriores pero en el que no han transcurrido aún las 8 semanas. Estos casos sospechosos deben seguir bajo control hasta que se confirme o no la existencia de la ONM⁶.

6.a. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo y ONM

En un estudio publicado por Marx y cols.⁷⁶, los autores determinaron el marcador bioquímico de remodelado óseo "telopéptido C-terminal del colágeno de tipo I" en suero (CTX) y en ayunas, y observaron que existía una correlación entre sus niveles y la duración del uso de los bifosfonatos orales, sugiriendo que un incremento en los valores de CTX séricos

indicarían una recuperación del remodelado óseo, lo cual se producía cuando el bifosfonato se suspendía. Además, estratificaron el riesgo relativo de sufrir ONM, de tal manera que valores inferiores a 100 pg/ml representarían un riesgo elevado, entre 100 pg/ml y 150 pg/ml un riesgo intermedio y valores superiores a 150 pg/ml un riesgo bajo. Los niveles séricos de CTX aumentaron entre 25,9 pg/ml y 26,4 pg/ml por cada mes de vacaciones terapéuticas, indicando, según los autores, una recuperación del remodelado óseo. Los valores elevados de CTX séricos por encima de 150 pg/ml podrían utilizarse como guía para los procedimientos quirúrgicos orales, ya que los autores observaron una curación de las lesiones bucales, ya fuese de forma espontánea o después de recibir el correspondiente tratamiento, o, de otra manera, retrasando las intervenciones quirúrgicas en la boca en aquellos pacientes que tenían valores séricos de CTX inferiores a 150 pg/ml. Este estudio ha sido posteriormente criticado por otros autores, quienes no están de acuerdo en las recomendaciones realizadas por Marx y cols.^{4,77,78}. Incluso el grupo de trabajo de la ASBMR, que había publicado recientemente un documento de posición sobre la ONM⁷⁹, publicó un *addendum* en el que aclaraba que los valores de CTX séricos no podían tomarse como un "patrón oro" que permitiera predecir o no el desarrollo de la ONM tras una intervención quirúrgica dental⁸⁰.

7. Tratamiento de la ONM ya establecida

El tratamiento médico y quirúrgico de la ONM ya establecida se encuentra recogido en numerosas guías de práctica clínica, tanto nacionales^{6,81-83} como internacionales^{4,75,84-86}, a las que se remite al lector interesado, ya que se aleja del objetivo del presente documento.

8. ONM como complicación del tratamiento de la osteoporosis

La mayor parte de casos de ONM se han observado en pacientes que tienen de base una neoplasia, siendo las más frecuentemente descritas el mieloma múltiple, el cáncer de mama, el cáncer de próstata y otros⁴.

En los escasos estudios de que disponemos, se ha confirmado que el riesgo de ONM en pacientes que reciben bifosfonatos para la osteoporosis es muy bajo, del orden de 1 caso por cada 100.000 prescripciones de bifosfonato. Así, el grupo de trabajo de la ASBMR estima que el riesgo de ONM asociado a la terapia con bifosfonatos para la osteoporosis era de entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/tratamiento y año⁸⁷. Como mencionamos en un apartado anterior, en el trabajo publicado en Alemania se obtuvo un riesgo de 1 caso por cada 100.000 pacientes y año⁷¹ y en el de Australia fue de entre 1-4 casos cada 10.000 pacientes¹⁷⁻¹⁹.

Por otra parte, en el estudio HORIZON, único estudio en el que se ha documentado la aparición de ONM como efecto adverso, no se obtuvo un incremento del riesgo de ONM en los pacientes que recibieron bifosfonatos, en esta ocasión por vía i.v.⁸⁶.

9. Documentos de posición y guías clínicas de sociedades médicas, quirúrgicas y odontológicas sobre la ONM

Los expertos autores de documentos de posición y las guías clínicas han coincidido por lo general en dos hechos: por una parte, reconocen la escasez de evidencia científica y la necesidad, por lo tanto, de realizar recomendaciones basadas en las opiniones de expertos; y por otra parte, en que han publicado en un corto periodo de tiempo actualizaciones en las que, mayoritariamente, vienen a coincidir en que el riesgo de ONM con bifosfonatos utilizados a las dosis empleadas en el tratamiento de la osteoporosis es muy bajo, cuando previamente alertaban al respecto.

La Asociación Americana de Medicina Oral publicó en diciembre de 2005 un documento de posición en el que indicaba que los pacientes que tenían riesgo de desarrollar una ONM eran aquellos que sufrían un mieloma múltiple o pacientes con cáncer metastático en los que se utilizaban bifosfonatos intravenosos, pero también en pacientes que recibían bifosfonatos para la osteoporosis. Reconocían la ausencia de guías clínicas basadas en la evidencia y que las existentes se habían basado en las opiniones de los expertos⁸⁴.

Recientemente, en diciembre de 2008, la Asociación Dental Americana (ADA) publicó una actualización de las recomendaciones para el manejo de los pacientes que reciben bifosfonatos por vía oral. Este documento actualiza las recomendaciones realizadas por esta asociación en 2006. Tras una revisión detallada de la literatura disponible, la ADA indica que el riesgo de desarrollar ONM aparentemente permanece bajo. Además, refiere que no disponemos de pruebas dirigidas a identificar a los pacientes con elevado riesgo de desarrollar esta complicación. En otro documento publicado por la misma ADA, específicamente sobre el manejo dental de los pacientes que reciben bifosfonatos, los autores concluyen que no existe evidencia de ningún tipo y, por lo tanto, indican que los estomatólogos y odontólogos actúen "siguiendo su propio criterio"⁸⁸.

La Asociación Canadiense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (CAOMS) publicó un documento de posición en 2008⁸⁹. En este documento se presta mucha atención al estado previo de la higiene bucal del paciente. En los pacientes con una adecuada salud oral, los autores indican que no existe ningún problema para que se inicie un tratamiento con bifosfonatos, ya sean orales o intravenosos, debiendo realizarse un seguimiento semestral⁸⁹. Si el cuidado preventivo de la boca no se ha realizado o si existe una urgencia dental, estos problemas deben resolverse antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos. Si los pacientes ya están recibiendo bifosfonatos y presentan una verdadera emergencia dental, la cirugía invasiva no debe retrasarse, aunque debe considerarse suspender el bifosfonato durante el periodo de cicatrización. Para los pacientes que requieren un tratamiento invasivo dental no urgente, debe interrumpirse el bifosfonato varios meses antes de la intervención hasta que se produzca la cicatrización. Sin embargo, no disponemos de estudios clínicos que orienten sobre la conveniencia o no, o sobre la duración, de esta interrupción del tratamiento.

En España se han publicado algunos documentos de consenso, promovidos por el Prof. Bagan^{6,81} y otros por diferentes sociedades como la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial⁸³. En el primero, de 2006⁸², centrado en pacientes con neoplasia y bifosfonatos i.v., se recogen las recomendaciones tanto para la prevención como específicamente el tratamiento de la ONM ya establecida, proponiendo incluso una hoja para la recogida de datos de manera uniforme. En este primer documento se recomienda que, cuando un paciente recibe bifosfonatos i.v. y a dosis utilizadas en las neoplasias, sea controlado por el odontólogo/estomatólogo al menos una vez al año, para detectar y, en su caso, tratar las caries y la enfermedad periodontal en estadios iniciales.

Con un trabajo ulterior, Bagán y cols.⁶ promovieron un protocolo para que aquellos pacientes que van a iniciar un tratamiento intravenoso con ácido zoledrónico por su patología neoplásica, fueran previamente evaluados y tratados por un profesional de la salud oral.

ANEXO 1

Coordinador

Manuel Sosa Henríquez

Miembros del Comité Científico

- Manuel Sosa Henríquez, Presidente SEIOMM
- María Jesús Gómez de Tejada Romero, Secretaria SEIOMM
- Esteban Jódar Gimeno, Tesorero SEIOMM
- Javier del Pino Montes, Vicepresidente SEIOMM
- Adolfo Díez Pérez, Ex presidente SEIOMM, Vicepresidente SEFRAOS
- Manuel Díez Curiel, Ex tesorero SEIOMM, Presidente FHOEMO
- Mario Vicente Barrero, Profesor Asociado de Cirugía Maxilofacial, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
- Luis Junquera Gutiérrez, Profesor Titular Vinculado de Cirugía Maxilofacial, Universidad de Oviedo, Hospital Universitario Central de Asturias
- José Vicente Bagán Sebastián, Catedrático de Medicina Bucal, Universidad de Valencia, Jefe de Servicio de Estomatología, Hospital General Universitario de Valencia

ANEXO 2**Coordinadora**

Fundación Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (FEIOMM)
Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)

Sociedades científicas

Sociedades que participan en el presente documento de posición:

- Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

Revisor y Presidente: Javier Ferrer Barriendos

- Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO)

Revisor y Presidente: Manuel Díaz Curiel

- Sociedad Española de Cirugía Bucal (SECIB)

Revisor y Presidente: José M^a Martínez-González

- Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM)

Revisor y Presidente: Rafael Martín-Granizo López

- Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT)

Revisor: Fernando Marco Martínez, Presidente:

Enric Cáceres Palou

- Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

Revisor: Manuel Muñoz Torres, Presidente:

Tomas Lucas Morante

- Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas (SEFRAOS)

Revisor: Adolfo Díez Pérez, Presidente: Antonio Herrera Rodríguez

- Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG)

Revisor: Carmen Navarro Ceballos, Presidente: Pedro Gil Gregorio

- Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC)

Revisor: José San Félix Genovés / Vicente Giner Ruíz

Presidente: Luis Aguilera García

- Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

Revisor: José Antonio Blázquez Cabrera,

Presidente: Pedro Conthe Gutiérrez

- Sociedad Española de Medicina Oral (SEMO)

Revisor y Presidente: Antonio Bascones Martínez

- Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Revisor: Carmen Valdés Llorca, Presidente: Julio Zarco Rodríguez

- Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF)

Revisor: Elena Martínez Rodríguez / Andrés Peña Arrébola

Presidente: Inmaculada García Montes

- Sociedad Española de Reumatología (SER)

Revisor: Javier del Pino Montes, Presidente:

Rosario García de Vicuña

- Sociedad Iberoamericana de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

Revisor y Presidente: Daniel Salica

Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y las sociedades relacionadas con el metabolismo mineral óseo sobre la osteonecrosis de maxilares y los bifosfonatos utilizados en el tratamiento de las osteoporosis

Material y método

La metodología que se ha seguido ha sido la del consenso de panel de expertos. El documento generado se ha remitido a las sociedades científicas indicadas en el Anexo 2. Las sugerencias o enmiendas documentadas han sido planteadas al panel de expertos, que las ha aceptado o rechazado, siendo de nuevo remitidas para su reanálisis a las sociedades participantes. El documento final recoge el resultado de todo este procedimiento.

Preguntas realizadas por el panel de expertos

El panel de expertos reunido, una vez revisada la primera parte de este documento, se planteó las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es el riesgo de sufrir una ONM en un paciente que está siendo tratado con bifosfonatos de su osteoporosis?

2. ¿Existe un perfil de paciente en tratamiento con bifosfonatos para su osteoporosis, que tenga

un mayor riesgo de desarrollar una ONM, si va a sufrir una manipulación dental?

3. ¿Se debe suspender el tratamiento con bifosfonatos ante cualquier manipulación dental?

4. ¿Existe alguna prueba complementaria que permita establecer inequívocamente o con un elevado margen de seguridad el riesgo de sufrir una ONM?

Recomendaciones del panel de expertos sobre el riesgo de ONM en pacientes que reciben bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis

1. Se estima que el riesgo de desarrollar una ONM en el contexto de un tratamiento para la osteoporosis está alrededor de 1 caso cada 100.000 pacientes/año.

2. Aunque el riesgo de ONM en los pacientes tratados para la osteoporosis es muy bajo, se han descrito una serie de factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar ONM (Tabla 1). El

poder predictivo de cada uno de estos factores no está establecido y es extremadamente bajo en término de riesgo absoluto.

El panel considera que, entre los pacientes tratados con bifosfonatos a las dosis utilizadas en la osteoporosis, tienen un mayor riesgo de desarrollar una ONM aquéllos con antecedentes de ONM previa, tratamiento inmunosupresor y tratamiento prolongado con bifosfonatos.

3. El tratamiento odontológico conservador se podrá realizar en cualquier momento sin precisar supresión del tratamiento con bifosfonatos. Por otro lado:

3.a. En los pacientes que están tomando bifosfonatos a dosis para el tratamiento de osteoporosis durante menos de 3 años y no tengan factores de riesgo sobreñadidos, no hay que cambiar ni demorar la cirugía, si ésta es necesaria. Esto incluye toda la cirugía odontoestomatológica. Estos pacientes deben acudir a revisiones periódicas.

3.b. En los casos en que los individuos estén tomando bifosfonatos a dosis para el tratamiento de osteoporosis durante menos de 3 años y al mismo tiempo están con corticoterapia, se debería contactar con el médico prescriptor para valorar la posibilidad de suspender el bifosfanato al menos 3 meses antes de la cirugía oral, excepto si el riesgo de fractura del paciente es alto (edad > 70 años, presencia de fractura previa, densitometría con T-score < -2,0), en cuyo caso no se debe suspender. En caso de suspensión, este tratamiento se debe reinstaurar en cuanto se produzca la cicatrización.

3.c. En los pacientes que estén tomando bifosfonatos a dosis para el tratamiento de osteoporosis durante más de 3 años, que son los que están más necesitados del tratamiento para esta enfermedad, se debe valorar especialmente el riesgo de fractura ósea y contrastar con el riesgo de ONM. Debe contactarse con el prescriptor para considerar la suspensión del tratamiento al menos 3 meses antes de la cirugía, excepto si el riesgo de fractura del paciente es alto (edad > de 70 años, presencia de fracturas previas, T-score < -3,0), en cuyo caso no se debe suspender. En caso de suspensión, este tratamiento debe reinstaurarse en cuanto se produzca la cicatrización (Algoritmo pág. 49).

4. El panel opina que ninguna prueba complementaria ha demostrado su sensibilidad y especificidad en la predicción y diagnóstico precoz de la ONM. Algunos autores han recomendado la utilización del sCTX sérico como marcador de riesgo, pero no existe en este momento evidencia científica sólida que avale su utilización. Las razones son⁹⁰:

a) Los valores propuestos como de alto riesgo de padecer ONM están dentro de los rangos de referencia del sCTX para mujeres premenopáusicas sanas y no tratadas, si bien hay una variación importante en los rangos de referencia según los diferentes estudios y métodos analíticos.

b) Para la interpretación de los valores del sCTX hay que tener en cuenta el coeficiente de variación (CV), que integra la variabilidad analítica y la variabilidad biológica. En el caso del sCTX este CV es elevado.

c) El CV determina el cambio mínimo significativo o diferencia crítica, que es el cambio mínimo (en %) del valor del marcador entre dos determinaciones consecutivas que indica un cambio real y significativo en la actividad del proceso. El cambio mínimo significativo del sCTX no está bien establecido, ya que oscila del 30 al 60%, según los estudios.

d) Diferentes kits comerciales del sCTX dan resultados dispares. Es necesario establecer protocolos de laboratorio estandarizados, determinar los CV, calcular el cambio mínimo significativo y establecer rangos de referencia bien definidos del sCTX.

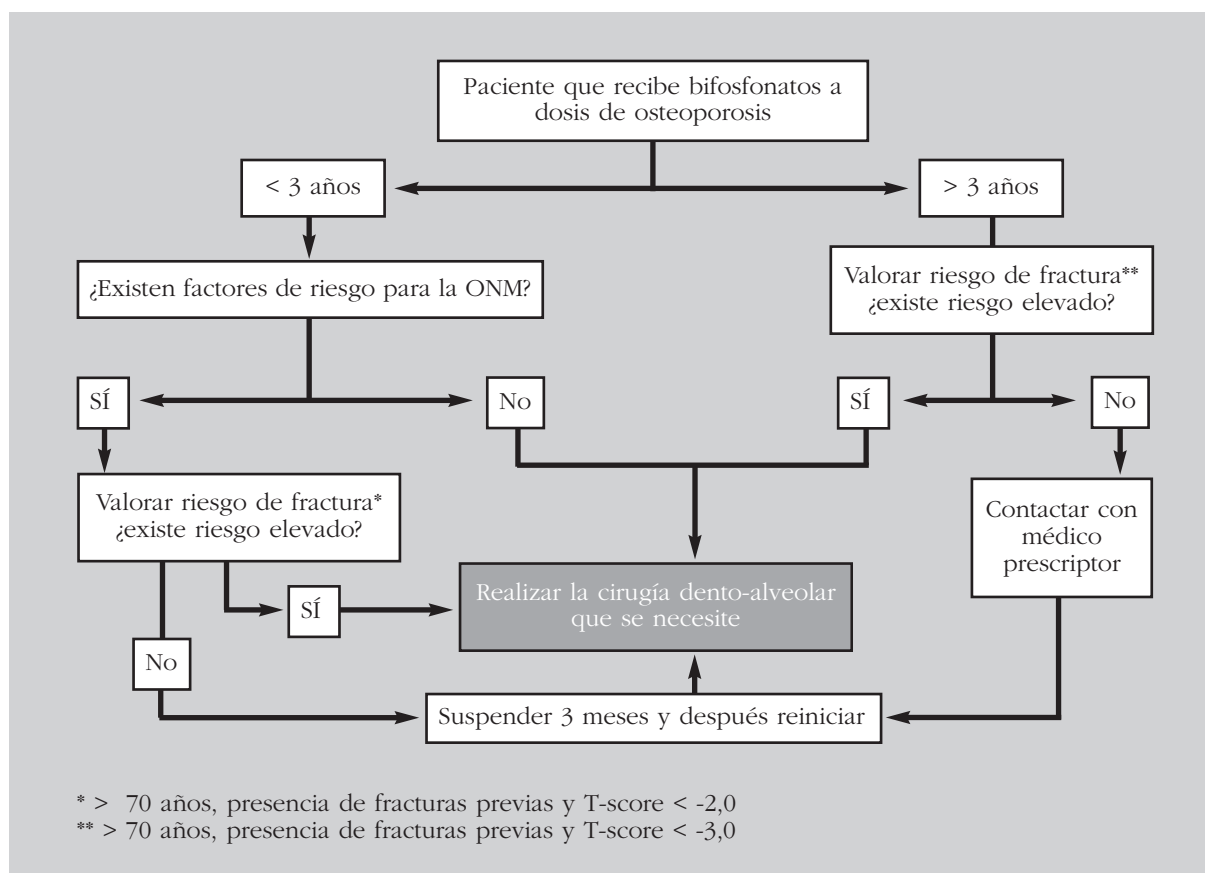
e) No disponemos de estudios controlados que avalen la utilización del sCTX como marcador predictivo de ONM. La capacidad predictiva del sCTX para la ONM debería ser explorada mediante curvas ROC para identificar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Tabla 1. Relación de factores de riesgo descritos en asociación a ONM^{*91}

- 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

* Factores relacionados en al menos una publicación, sin que se haya diferenciado claramente a los pacientes tratados con bifosfonatos tanto para las neoplasias como para la osteoporosis.

Algoritmo



Bibliografía

1. Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:97-101.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
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;62:527-34.
4. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
5. Compston J. Oral bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: are the MHRA recommendations appropriate? *Menopause Int* 2007;13:54-5.
6. Bagán JV, Diz-Dios P, Gallego L, Infante-Cossío 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;13:161-7.
7. Reid I. Pathogenesis of osteonecrosis of the Jaw. *IBMS Bonekey* 2008;2:69-77.
8. Kudravi SA, Reed MJ. Aging, cancer, and wound healing. *In vivo (Athens, Greece)* 2000;14:83-92.
9. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-60.
10. Bartl R MG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a pathophysiologic approach. *Bone* 2008;42(Suppl 1):76.
11. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009;44:4-10.
12. Reid IR, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009;38:107.
13. Fournier P, Boissier S, Filleul S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62:6538-44.
14. Lam DK, Sandor GK, Holmes HI, Carmichael RP, Clokie CM. Marble bone disease: a review of osteopetrosis and its oral health implications for dentists. *J Can Dent Assoc* 2007;73:839-43.
15. Satomura K, Kon M, Tokuyama R, Tomonari M, Takechi M, Yuasa T et al. Osteopetrosis complicated by osteomyelitis of the mandible: a case report including characterization of the osteopetrotic bone. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:86-93.
16. Albuquerque MA, Melo ES, Jorge WA, Cavalcanti MG. Osteomyelitis of the mandible associated with autosomal dominant osteopetrosis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:94-8.
17. Colon-Emeric CS, Caminis J, Suh TT, Pieper CF, Janning C, Magaziner J et al. The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair. *Curr Med Res Opin* 2004;20:903-10.
18. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronate for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The N Engl J Med* 2007;356:1809-22.

19. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
20. Plotkin LI, Lezcano V, Thostenson J, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T. Connexin 43 is required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo. *J Bone Miner Res* 2008;23:1712-21.
21. Cartsos VM, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008;139:23-30.
22. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
23. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
24. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
25. Bone HG, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
26. Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol* 2005;139:101-11.
27. Roelofs AJ, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006;15:6222s-30s.
28. Correia Vde F CC, Caldeira CL, Marques MM. Cytotoxicity evaluation of sodium alendronate on cultured human periodontal ligament fibroblasts. *Dent Traumatol* 2006;22:312-7.
29. Thompson K, Coxon FP, Crockett JC. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Mol Pharmacol* 2006;69:1624-32.
30. Rubegni P. Images in clinical medicine. Bisphosphonate-associated contact stomatitis. *N Engl J Med* 2006;355:e25.
31. Kamaishi M, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1172-75.
32. Reid IR, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
33. 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.
34. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Risk factors, recognition, prevention, treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:96.
35. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:780-6.
36. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL et al. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009;27:221-6.
37. Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastiris E, Verrou E et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:5904-9.
38. Barker K, Lowe D, Olujuhunge A, Low E, Rogers SN. Survey of members of myeloma UK on bisphosphonates associated jaw osteonecrosis. *Br J Haematol* 2007;139:626-8.
39. Borrás-Blasco J, Rosique-Robles D, Giner-Marco V, Galan-Brotos A, Casterá E, Costa S. Possible delayed onset of osteonecrosis of the jaw in association with zoledronic acid. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:651-4.
40. Cetiner S, Sucak GT, Kahraman SA, Aki SZ, Kocakahyaoglu B, Gultekin SE et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *J Bone Miner Metab* 2009(PMID:19240969).
41. Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009;112:605-9.
42. García Sáenz JA, López Tarruella S, García Paredes B, Rodríguez Lajusticia L, Villalobos L, Díaz Rubio E. Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonate event: three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E351-6.
43. 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;13:330-6.
44. Kyrgidis A, Barbas A. Osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008;121:e21; author reply e3.
45. Mehta RS, Chwistek M. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw #196. *J Palliat Med* 2008;11:1039-40.
46. Montazeri AH, Erskine JG, McQuaker IG. Oral sodium clodronate induced osteonecrosis of the jaw in a patient with myeloma. *Eur J Haematol* 2007;79:69-71.
47. Mouri Y, Yoshida M, Nakano S, Yorozuya K, Fujii K, Fukutomi T et al. A case of osteonecrosis of the jaw in a breast cancer patient with bone metastases receiving long-term treatment with bisphosphonates. *Breast Cancer* 2009;16:147-50.
48. Naveau A, Naveau B. Osteonecrosis of the jaw in patients taking bisphosphonates. *Joint Bone Spine* 2006;73:7-9.
49. Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, Vormola R, Nanni D, Goia F et al. Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol (Stockholm, Sweden)* 2007;46:664-8.
50. Reilly MM. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving bisphosphonate therapy. *Oncol Nurs Forum* 2007;34:301-5.
51. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009;140:61-6.
52. Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. *Oncol (Williston Park, NY)* 2006;20:1053-62; discussion 65-6.
53. Vannucchi AM, Ficarra G, Antonioli E, Bosi A. Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;128:738.
54. Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J et al. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine* 2008;75:34-40.
55. Vomvas D, Vassiliou V, Papavasileiou D, Kalogeropoulou C, Nicolatou-Galitis O, Kardamakis D. Osteonecrosis of the jaw in a patient treated with ibandronate. *J Buon* 2008;13:441-2.

56. Walter C, Al-Nawas B, Grotz KA, Thomas C, Thuroff JW, Zinser V et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008;54:1066-72.
57. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006;81:73-5.
58. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahsevanos K, Banti A, Mihou D et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134:620-3.
59. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1321-7.
60. Junquera L, Gallego L, Villarreal P. Radiology quiz case. Osteonecrosis of the jaw: aminobisphosphonate epidemic. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:1229-31.
61. Kubo N, Katayama K, Ishizaki A, Morinaga N, Negishi T, Kuwano H. A case of osteonecrosis of the lower jaw due to bisphosphonates in a breast cancer patient with bone metastasis. *Gan to Kagaku Ryoho* 2008;35:1973-5.
62. Landesberg R, Wilson T, Grbic JT. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: conclusions based on an analysis of case series. *Dent Today* 2006;25:52,4-7.
63. Langer CJ. Osteonecrosis of the jaw, a recently recognized sequela of bisphosphonate therapy: case report. *Support Cancer Ther* 2006;3:122-4.
64. Reiriz AB, De Zorzi Pde M, Lovat CP. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a case report. *Clin (Sao Paulo, Brazil)* 2008;63:281-4.
65. Saussez S, Javadian R, Hupin C, Magremanne M, Chantrain G, Loeb I et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. *Laryngoscope* 2009;119:323-9.
66. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:625-31.
67. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev (Online)* 2002(3):CD003188.
68. Lipton A, Cook RJ, Major P, Smith MR, Coleman RE. Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *Oncol* 2007;12:1035-43.
69. Brown JE, Ellis SP, Lester JE, Gutcher S, Khanna T, Purohit OP et al. Prolonged efficacy of a single dose of the bisphosphonate zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2007;13:5406-10.
70. Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw—a potential adverse effect of bisphosphonate treatment. *Nat Clin Pract* 2006;2:662-3.
71. Sambrook P, Olver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician* 2006;35:801-3.
72. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71.
73. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
74. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
75. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
76. Marx RE, Cillo JE Jr, 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.
77. Assael L. Serum CTX to prevent osteonecrosis/orthodontic extraction of third molars: paths toward minimizing surgical risk? *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2395-6.
78. Schwartz HC. Serum CTX testing. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1319-20; author reply 20.
79. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1320-1; author reply 1-2.
80. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Int Med* 2006;144:753-61.
81. Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E336-40.
82. Bagán JV, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F et al. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos. *Med Oral, Patol Oral, Cir Bucal* 2007;12:279-283.
83. Junquera L. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2008;30:145-156. Disponible en http://www.secom.org/common/view_Blog.aspx?ID=860. Última consulta: 13/5/09.
84. Barker K, Rogers S. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the jaws: a guide for the general dental practitioner. *Dent Update* 2006;33:270-2, 5.
85. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2008;139:1674-7.
86. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-68.
87. Felsenberg D, Amling M. Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonatherapie. *Dtsch Arztebl* 2006;103:3078-81.
88. Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alshahi M, Amin F et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008;35:1391-7.
89. Lam DK, Sandor 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.
90. Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res* 2009;24:561-74.
91. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009;122(2 Suppl):S33-45.
92. Solomon DH, Hochberg MC, Mogun H, Schneeweiss S. The relation between bisphosphonates use and non-union of fractures of the humerus in older adults. *Osteoporos Int* 2009;20:895-901.
93. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric And Diaphyseal Femur Fractures in Patients Treated with Alendronate: A Register-Based National Cohort Study *J Bone Miner Res* 2009. PMID: 19113931.