

Osteonecrosis de los maxilares: actualización a propósito de un caso clínico



La Osteoquimionerosis maxilar (ONM /OQNM) es una complicación asociada al tratamiento farmacológico con bifosfonatos (orales o intravenosos) y anticuerpos monoclonales (Denosumab y Bevacizumab). Este artículo tiene como objetivo principal revisar la literatura más reciente sobre el tema, actualizando los conocimientos referentes a la prevención y el manejo de la ONM. Para ello, realizamos una búsqueda de los artículos de revisión publicados en los últimos 5 años en las principales bases de datos (PubMed, Scielo y Cochrane) utilizando el término MeSH: "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw".

Presentamos también un caso clínico de un paciente de 70 años que se encuentra en tratamiento con ácido zoledrónico, con antecedentes de cirugía dentoalveolar, que acude con una lesión de ONM estadio II en el que aplicamos medidas terapéuticas conservadoras. Destacar que son escasos los ensayos clínicos randomizados y prospectivos que permitan la planificación de un tratamiento "ideal", por lo que debe individualizarse en base a los signos de infección aguda, estadio de ONM y esperanza de vida del paciente.

INTRODUCCIÓN

El término "Osteonecrosis de los maxilares" (ONM, Osteonecrosis of the jaws - ONJ) fue introducido por Marx en 2003 (1) y posteriormente por Ruggiero et al en 2004 (2,3). Este término se refiere a exposiciones óseas (en el maxilar o la mandíbula) sin curación, asociadas al uso de Bifosfonatos (BP). Estas persisten durante un mínimo de 6-8 semanas en ausencia de radioterapia en la zona afectada; y pueden estar asociadas o no a elevada morbilidad, dolor, movilidad dentaria, halitosis, parestesia, secuestros óseos y fístula intra o extraoral (4,5).

Los BP son un grupo de fármacos que suelen administrarse para modular el ciclo de remodelación ósea en trastornos óseos benignos como: osteoporosis, osteogénesis imperfecta y enfermedad de Paget. También se utilizan para prevenir y controlar la actividad ósea de ciertas neoplasias malignas, como el mieloma múltiple y las metástasis óseas de cáncer de próstata o de mama, entre otros (6). Según su mecanismo de acción se dividen en dos grupos principales: los de primera generación (sin-nitrógeno): etidronato, clodronato y tiludronato; y los de segunda y tercera generación

(con-nitrógeno): alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato y ácido zoledrónico. La vía de administración incluye la vía oral y parenteral (6-8), (Tabla 1).

Los BP orales presentan una baja tasa de absorción y tienen una vida media corta (entre 30 y 120 minutos). Sin embargo, los intravenosos poseen una alta biodisponibilidad y elevado índice de absorción. Una vez integrados en el tejido óseo, pueden tardar más de 10 años en metabolizarse, y consecuentemente excretarse. Los BP que presentan una mayor afinidad de unión al tejido óseo en orden descendente, son: ácido zoledrónico > alendronato > ibandronato > risedronato > etidronato (7,9,10).

De acuerdo con el Grupo Advisory Task Force on Bisphosphonate-related Osteonecrosis of Jaws – (ATFBRONJ) hasta el año 2007 se han prescrito 190 millones de tratamientos con bifosfonatos en todo el mundo (11). En Cataluña durante el periodo de 2009-2013 se observó una disminución de casi el 50% en la prescripción y uso de Bifosfonatos, probablemente debido a las alertas y medidas de mejora en su uso establecidas por el sistema sanitario (10).

Generación	Fármaco	Potencia relativa	Nombre comercial	Indicación
1ª Generación (Sin Nitrógeno)	Etidronato (Oral)	1	Didronel®, Difosfén®, Osteum®	Osteoporosis Postmenopáusica, Enfermedad e Paget
	Clodronato (Oral, iv)	De 10 a 100	Bonefos®, Hemocalcin®, Mebonal®	Hipercalemia
	Tiludronato (Oral)	10	Skelid®	Enfermedad de Paget
2ª Generación (Con Nitrógeno)	Alendronato (Oral)	500 - 1.000	Fosamax®, Armol®, Bifemelan®, Eucalen®, Fixopran®, Indrol®, Neobon®, Ostex®, Tibolene®	Osteoporosis Postmenopáusica y secundaria, Enfermedad de Paget
	Ibandronato (Oral, iv)	10.000	Boniva®, Bonviva®	Osteoporosis Postmenopáusica, Hipercalemia
	Pamidronato (iv)	100	Aredia®, Linoten®, Pamifos®	Enfermedad de Paget, Hipercalemia
3ª generación (Con nitrógeno)	Zoledrónico (iv)	100.000	Zometa®, Reclast®, Aclasta®	Enfermedad de Paget, Hipercalemia, Cáncer de mama
	Risedronato (Oral)	5.000	Actonel®, Acrel®, Losentra®	Osteoporosis Postmenopáusica y secundaria, Enfermedad de Paget
	Incadronato	De 100 a 1.000		Cáncer de mama, mieloma
	Olpadronato	Entre 100 y 1.000		Cáncer de mama, mieloma



Figura 1. - Osteoquimionecrosis (estadio I) asociada al tratamiento con Denosumab

Figura 2.-Imagen intraoral de una exposición ósea del cuarto cuadrante (estadio IIa).

Estos fármacos presentan diferentes efectos adversos comunes: úlcera esofágica, fractura atípica del fémur, fibrilación auricular y osteonecrosis maxilar (4,12).

A pesar de que los BP son la principal causa farmacológica de osteoquimionecrosis; existen otros fármacos frecuentemente utilizados, en especial en los últimos años, en el tratamiento de la osteoporosis y metástasis ósea; denominados anticuerpos monoclonales que pueden causar el mismo efecto. Estos anticuerpos monoclonales como el Denosumab (Prolia®, Xgeva®) y el Bevacizumab (Avastin®) actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos, reduciendo la resorción ósea y aumentando la densidad ósea (13-15).

La literatura menciona que la incidencia de Osteonecrosis (OQNM) es mayor en pacientes que recibieron dosis elevadas de BP durante el tratamiento de enfermedades neoplásicas con metástasis. Esto podría estar asociado a la frecuencia y dosis pautada (16,17). En los escasos estudios que disponemos, se ha confirmado que el riesgo

de OQNM en pacientes que reciben BP orales para el tratamiento de la osteoporosis es muy bajo, entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/tratamiento y año. Mientras que en el caso de los endovenosos se describen porcentajes de hasta el 12% y se cita un riesgo relativo de hasta 4,2 que puede aumentar a 21, si se hacen extracciones dentales (13,16,18).

Los pacientes que reciben terapia con BP o denosumab para el tratamiento de metástasis ósea y mieloma múltiple reciben pautas mensuales por vía intravenosa (para BP) o subcutánea (para denosumab). Mientras que los pacientes con osteoporosis u otra enfermedad ósea como la enfermedad de Paget, requieren terapia antiresortiva a dosis mucho más bajas (Denosumab 60mg/6meses; ácido zoledrónico 5 mg cada 1 a 5 años) (18,19).

En 2007, Ruggiero&Drew (20) proponen una clasificación que permite estratificar la OQNM en diferentes estadios según la gravedad de sus signos y síntomas. Posteriormente la AAOMS adapta esta clasificación incluyendo el estadio 0 y del paciente en riesgo (3).

- **En riesgo** - Paciente asintomático, sin hueso necrótico aparente, con antecedentes de tratamiento antiresortivo o antiangiogénico.
- **Estadio 0 (Variante no expuesta de OQNM)** - Presencia de síntomas no específicos o hallazgos clínicos o radiográficos, pero no hay evidencia clínica de hueso necrótico.
- **Estadio I** - Pacientes asintomáticos sin evidencia de infección, pero con hueso expuesto y necrótico o una fístula sondable hasta el hueso (Figura 1).
- **Estadio II** - Pacientes sintomáticos. Presencia de dolor y evidencia clínica de infección (eritema en la región del hueso expuesto con o sin drenaje purulento) en pacientes con hueso expuesto y necrótico o una fístula que sonda al hueso. (Figura 2-4)
- **Estadio III** - Presencia de dolor y evidencia clínica de infección en pacientes con hueso expuesto y necrótico o una fístula que sonda al hueso y uno o más de los siguientes: (Figura 5,6)
 - Hueso necrótico expuesto más allá de la región del hueso alveolar dando lugar a fractura patológica,



Figura 4. - Ortopantomografía de control del caso de la Figura 2, post-tratamiento conservador, en que se observa una disminución de la densidad ósea en la zona afectada, se decide reclasificar la lesión como siendo un Estadio IIb.



Figura 3. - Ortopantomografía inicial del caso de la Figura 2.



Figura 5. - Lesión amplia en el que ha fracasado el tratamiento conservador y requerirá tratamiento agresivo de pronóstico dudoso (Estadio III).

- Osteolisis amplia que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula inferior, o al suelo del seno maxilar,
- Fístula extraoral,
- Comunicación oro-antral u oro-nasal

En el año 2009, Bagán y col consideraron dos subdivisiones dentro del estadio II (21):

- **Estadio IIa** - Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña fístula sin exposición ósea, pero con síntomas: Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa. (Figuras 2 y 3)
- **Estadio IIb** - Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña fístula sin exposición ósea, pero con síntomas: Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa la necrosis o bien los signos infecciosos derivados de ella. (Figura 4)

El diagnóstico se basa principalmente en la presencia de las siguientes características: paciente bajo tratamiento con BP, áreas de hueso expuesto sin cicatrizar más de 6-8 semanas y ausencia de radioterapia en la región craneofacial.

No existe ningún examen complementario que ayude a predecir el desarrollo de OQNM tras una intervención quirúrgica; sin embargo, existen exámenes radiológicos que nos permiten ayudar a identificar la extensión de la lesión, así como proporcionar información sobre la salud dental y periodontal. (18,19,22). Varios autores han propuesto que el telopéptido C-terminal sérico del colágeno tipo 1 (CTX) podría ser utilizado como un biomarcador de riesgo para el desarrollo de OQNM, pero estudios

recientes concluyen que los valores de sCTX no pueden tomarse como un "Gold Standard" que permita predecir o no el desarrollo de la OQNM previa a la intervención quirúrgica dental (18,19,23,24).

Prevención de la osteonecrosis de los maxilares

La aplicación de medidas preventivas, realizando un examen clínico y radiográfico de la cavidad bucal para detectar movilidad dental, enfermedad periodontal, patología periapical, presencia de restos radiculares, caries, granulomas, edentulismo, presencia de exostosis o inestabilidad de la prótesis, antes del inicio del tratamiento con BP reduce la incidencia de OQNM (7,12,19). Es ideal extraer los dientes con mal pronóstico, ajustar las prótesis y realizar cualquier cirugía dentoalveolar entre 14- 21 días antes de iniciarse la terapia con BP o agentes monoclonales para que la cicatrización sea adecuada (7,18,22).

A pesar de que el riesgo de desarrollar OQNM en pacientes que reciben BP orales es bajo, este parece aumentar cuando la duración de la terapia supera los 4 años (22,25). Por ello, y aunque no sea aceptado por algunos autores, en los pacientes que necesiten tratamientos dentoalveolares, debe valorarse la suspensión del fármaco durante dos meses antes y tres meses después de la cirugía (7,12,18,19).

Como se puede observar en el algoritmo de la Figura 7 (18), en los pacientes que han recibido BP orales durante menos de cuatro años sin factores de riesgo asociados, no se plantea alteración del plan de tratamiento (22,26).

En pacientes oncológicos que reciben BP intravenosos, no debe realizarse cirugía dentoalveolar que implique la manipula-

ción de tejido óseo, si bien hay factores que aumentan el riesgo de desarrollar OQNM como son: la potencia y duración de la terapia (7,27). Si la cirugía dentoalveolar es imprescindible, se recomienda utilizar enjuagues antisépticos, antibióticos, técnica atraumática y procurar el cierre primario de la herida (7,26). Así mismo, existen otros factores de riesgo como: la edad avanzada, presencia de hábitos nocivos como el tabaco y alcohol, obesidad, tipo de cirugía, uso concomitante de esteroides, quimioterapia, ingesta de agentes antiangiogénicos, Diabetes Mellitus y deficiencia de vitamina D, los cuales aumentan las probabilidades de desarrollar OQNM (26).

Manejo de la osteonecrosis de los maxilares

El tratamiento, así como el pronóstico de las OQNM no ha sido establecido de manera clara y a su vez no existe un protocolo de tratamiento universal (3,5).

El tratamiento ideal, según los autores, es controvertido (7,27). No obstante, hay una clara tendencia al tratamiento conservador en casos de estadio clínico 1 (asintomático), caracterizado por el uso de antisépticos tópicos (clorhexidina a 0.12%), uso intermitente de antibióticos sistémicos y desbridamientos quirúrgicos locales, con el objetivo de reducir y / o eliminar de los síntomas agudos de la infección (7,18,19,26). Sin embargo, la gran mayoría de los casos de OQNM presentan sintomatología y están asociados a procesos infecciosos (estadios 2 y 3), en donde el tratamiento conservador es parcialmente exitoso, con una tasa de curación del 50%. Considerando los fracasos de este abordaje, el tratamiento quirúrgico ha sido ampliamente recomendado en estadios 2 y 3 (5,18,19,22). Cabe destacar la clasificación propuesta por Bagán y col que considera la división del estadio II en dos



Figura 6. – Lesión ósea que cursa con fístula cutánea en la que se practica cirugía conservadora para evaluar evolución (Estadio III).

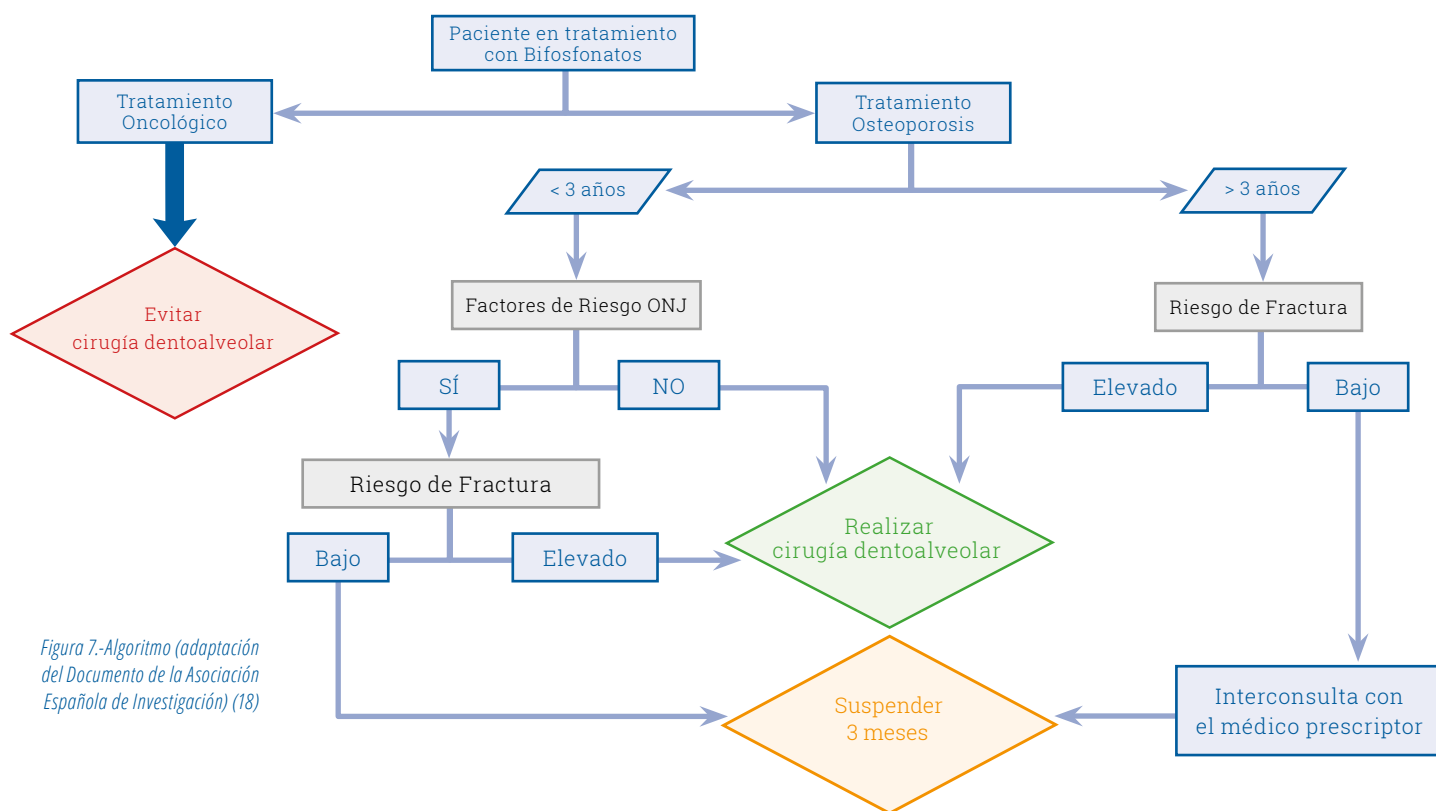


Figura 7.-Algoritmo (adaptación del Documento de la Asociación Española de Investigación) (18)

subgrupos (a y b); en la cual el subgrupo b considera los mismos pacientes del subgrupo a, pero en estos casos, a pesar de la aplicación de tratamientos conservadores; la evolución es desfavorable. Sin embargo, carecen del cuadro clínico característico del estadio 3 (21).

El tratamiento quirúrgico puede variar desde la resección del hueso marginal (sin pérdida de la continuidad de la mandíbula) hasta la resección segmentaria del hueso mandibular y maxilectomías parciales o totales (5,7,18,19,26). (Tabla 2)

Así pues, hasta que se disponga de datos de ensayos clínicos randomizados y prospectivos, la planificación de un tratamiento "ideal" debe individualizarse en base a los signos de infección aguda, estadio de OQNM y esperanza de vida del paciente (5,7,27).

Estadio	Tratamiento
Riesgo	No se recomienda tratamiento, sólo informar al paciente sobre el riesgo de desarrollar OQNM y los signos y síntomas clínicos de esta enfermedad
0	Sólo está indicado tratamiento sintomático, incluyendo analgésicos para el dolor crónico y antibióticos para control de la infección. Control y manejo conservador de algunos factores locales como caries y periodontitis. Información y educación de los pacientes.
I	Se recomiendan enjuagues bucales antimicrobianos (clorhexidina 0,12%), seguimiento clínico frecuente y educación del paciente. No se indica ningún tratamiento quirúrgico
II	Se recomienda el tratamiento sintomático con enjuagues bucales antibacterianos, analgésicos para el control del dolor y antibióticos para el control de la infección y desbridamiento superficial para el alivio de la irritación de los tejidos blandos y para el control de infecciones.
III	Mismas recomendaciones que las del Estadio II, pero también está indicado el desbridamiento quirúrgico / resección del hueso necrótico.

Tabla 2.-Pautas de tratamiento establecidas por la AAOMS (19,20,28).

CASO CLÍNICO

Hombre de 70 años con antecedentes médicos personales de cáncer de próstata (2009), DM tipo II, Hipertensión arterial, hipercolesterolemia y cólico nefrítico (2005). Polimedicado con Ácido Zoledrónico (Zometa® 250mg/mes), Metformina y Lisinopril. Acude al máster de Medicina Cirugía e Implantología Oral de la Facultad de Odontología / Hospital Odontológico Universidad de Barcelona, (Campus Universitario de Bellvitge) para valoración de lesión intraoral compatible con exposición ósea de 15mm de diámetro mayor aproximadamente, en la cortical vestibular (región posterior) del cuarto cuadrante a nivel de 4.6 y 4.7, asociada a dolor intenso y con eritema en la región del hueso

expuesto (Figura 8). El paciente refiere que se le realizó la exodoncia del 4.6 hace 4 meses en consulta odontológica y que previamente suspendió durante 6 meses el tratamiento con bifosfonatos bajo petición del facultativo por riesgo de osteoquimionerosis. Realizamos Ortopantomografía (OPG) en la que se observa una imagen radiolúcida en el lado afectado (Figura 9). Teniendo en cuenta la anamnesis y cuadro clínico del paciente, establecemos como diagnóstico: Osteonecrosis de los maxilares asociada a tratamiento con Bifosfonatos, tras la exodoncia del 4.6.

Según los criterios de la AAOOMS clasificamos este caso como un estadio II, ya que presenta hueso expuesto con evidencia

clínica de infección (eritema en la región circundante a la exposición ósea) y sintomatología dolorosa. Siguiendo las pautas de tratamiento, se realiza un abordaje conservador irrigando la lesión con CHX 0,12% y realizando un desbridamiento quirúrgico local con ligera osteotomía (Figura 10,11). Prescribimos Amoxicilina/Ác. clavulánico 875/125mg cada 8h (15 días); Dexketoprofeno 25mg/8h (3 días); Metamizol 575/8h (en caso de dolor) y Clorhexidina 0,12% a presión con jeringa en la zona /12h (15 días). El paciente acude a visita de control y observamos una evolución favorable de la exposición ósea (Figura 12). Se retira la sutura a la semana y decidimos mantener la antibioticoterapia hasta completar los 15 días.



Figura 8.- Caso clínico: Osteonecrosis Estadio II.



Figura 10.-Caso Clínico: Legrado de la zona expuesta con anestesia local. Imagen intraoperatoria.



Figura 9.-Caso clínico: Ortopantomografía previa a exodoncia 4.7; B - Ortopantomografía postexodoncia, con 4 meses de evolución de la exposición ósea.



Figura 11-Caso clínico: Cierre primario con sutura seda 3/0. Puntos colchoneros verticales con refuerzo de puntos simples en la parte más evertida de la sutura



Figura 12.-Caso clínico: Control Postquirúrgico con correcta evolución de la lesión (3 meses).

DISCUSIÓN

La fisiopatología de la OQNM es aun algo incierta, pero la evidencia sugiere que varios eventos deben ocurrir para que se desarrolle una OQNM, entre ellos, una reparación ósea o vascular deteriorada y/o una alteración de la angiogénesis, asociadas, casi siempre, a un antecedente dental (incluyendo prótesis mal ajustadas o manipulación dental) (4,13). Los pacientes en tratamiento para la hipercalemia asociada con el cáncer de mama y próstata o la osteólisis asociada con las metástasis óseas, suelen ser los más afectados por la OQNM, una vez que la inhibición potente y prolongada de la resorción ósea es el principal factor de riesgo para esta patología (16). En nuestro caso clínico el paciente estaba en tratamiento con ácido Zoledrónico endovenoso para tratamiento de cáncer de próstata, recibiendo dosis mensuales hace más de 3 años. Otros factores de riesgo (no asociados a la medicación antirresortiva) incluyen: La corticoterapia, Diabetes mellitus, tabaco, edad

avanzada, inactividad crónica, obesidad, pacientes del sexo femenino, mala higiene oral (18,19,26). La prednisona y / o el metotrexato no producen osteonecrosis por sí solos, pero junto con bisfosfonatos hacen que la OQNM sea clínicamente más aguda y severa, y que los beneficios de la suspensión del tratamiento antirresortivo sea menos eficaz (19).

Considerando las posibles etiologías, la prevención, es definitivamente el mejor enfoque hacia la OQNM. En este tipo de pacientes es de extrema importancia la realización de una buena anamnesis previa a cualquier tratamiento odontológico, principalmente en tratamientos quirúrgicos (25). Aunque el riesgo de Osteonecrosis de los maxilares en pacientes en tratamiento con Bifosfonatos para la osteoporosis sea muy reducido, es importante conocer los factores de riesgo asociados y valorar correctamente la suspensión o no de la medicación previa al tratamiento quirúrgico (si los beneficios superan los riesgos de fractura ósea), siendo también fundamental en estos pacientes

realizar varios controles de cicatrización para valorar la correcta evolución de la herida quirúrgica (12,19). El mantenimiento de una salud dental adecuada durante el tratamiento es crucial, y todos los pacientes deben ser informados de la importancia de una buena higiene oral (7, 28). En nuestro caso, el facultativo que realizó la exodoncia del 4.6 suspendió el tratamiento con Bifosfonatos, cuatro meses antes a la cirugía dentoalveolar, pero debido a factores no controlados el paciente desarrolló una OQNM, acudiendo de urgencia a nuestro servicio con una lesión de estadio II con importante dolor.

Destacar el papel esencial del médico prescriptor que debe alertar del riesgo de Osteonecrosis y derivar el paciente a un odontólogo para una valoración y realización de cualquier tratamiento quirúrgico antes de iniciar el tratamiento con Bifosfonatos o agentes monoclonales (5,6).

Existen diversas clasificaciones de la OQNM, siendo la de la AAOOMS la más frecuentemente utilizada en la literatura

(7,19). Autores, como Bagán, defienden la subcategorización del estadio II en dos subgrupos, que permiten un mejor diagnóstico de la OQNM y la aplicación de tratamientos más eficaces. En el caso de las Figuras 2-4 la aplicación de un tratamiento conservador no tuvo éxito, por lo que se reclasificó la lesión como un estadio IIb, derivando al paciente para realizar un tratamiento más intervencionista.

No existe ningún examen complementario que ayude a predecir el desarrollo de OQNM tras una intervención de cirugía oral (19). El análisis histopatológico puede servir como soporte al diagnóstico, pero rara vez es patognomónico de este tipo de lesión (18,19). El biomarcador sCTX, ampliamente estudiado por varios autores, no puede tomarse como un "Gold Standard" que permita predecir o no el desarrollo de la OQNM (24). Los estudios por imagen, como las TC permiten una evaluación de la extensión del proceso, son de elevado valor en el diagnóstico de OQNM, sobretudo en pacientes con terapia antirresortiva con síntomas similares a OQNM pero sin evidencia de exposición ósea (7,19). En nuestro caso clínico

la imagen radiolúcida, aunque no sea patognomónica es orientativa de OQNM, permitiendo identificar la extensión de la enfermedad del hueso y de los tejidos blandos, así como proporcionar información sobre la salud dental, periodontal y periapical.

Así mismo, hacer referencia a que la falta de ensayos clínicos randomizados en este tema, no permite la planificación de un tratamiento "ideal" (17). En nuestro caso clínico aplicamos un tratamiento conservador y mantenemos al paciente bajo controles periódicos mensuales para evaluar la evolución del proceso.

Consideraciones finales

- La prevención es fundamental y esta pasa por tener una boca en las mejores condiciones posibles.
- El diagnóstico de OQNM está cambiando y la duración de 6-8 semanas de hueso expuesto, ya no es una condición indispensable para el mismo.
- Los controles periódicos después del tratamiento médico-quirúrgico en estos pacientes son imprescindibles.

Antonio Marques-Granate

Máster de Medicina, Cirugía e Implantología Oral, Facultad de Odontología - Hospital Odontológico Universidad de Barcelona, Universidad de Barcelona, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. antonio_marques_8@hotmail.com

Carlos David Arranz Obispo

Profesor de Medicina Oral. Facultad de Odontología - Hospital Odontológico. Universidad de Barcelona // Cirujano Maxilofacial (HUB) // Grupo de Salud Oral y Sistema Masticatorio (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) IDIBELL. Universidad de Barcelona, Cataluña, España.

Antonio Marí Roig

Cirujano Maxilofacial, Jefe de Servicio de Cirugía Maxilofacial, Hospital Universitario de Bellvitge. Profesor de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Medicina). Universidad de Barcelona // Grupo de Salud Oral y Sistema Masticatorio (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) IDIBELL. Universidad de Barcelona, Cataluña, España.

José López López

Profesor de Medicina Oral. Facultad de Odontología - Hospital Odontológico. Universidad de Barcelona // Grupo de Salud Oral y Sistema Masticatorio (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) IDIBELL. Universidad de Barcelona, Cataluña, España.

Agradecimientos: A Joan Valls y Laura López por el registro y manipulación de las imágenes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115-7.
2. Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:527-34.
3. Ruggiero S. An office-based approach to the diagnosis and management of osteonecrosis. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2013;21:167-73.
4. Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: from the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. *J head neck imaging.* 2016;45:20160049.
5. Spanou A, Lyritis GP, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis.* 2015;21:927-36.
6. Ribeiro de-Freitas N, Lima L, Boaventura de-Moura M, César Simamoto-Júnior P, de Magalhães D. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:e644-51.
7. Silva LF, Curra C, Munerato MS, Deantoni CC, Matsumoto MA, Cardoso CL, et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016;20:9-17.
8. Tanwir F, Mirza AA, Tauseef D, Mahar A. Bisphosphonates and the field of dentistry. *Eur J Gen Dent.* 2014;3:11-6.
9. Fung P, Nicoletti P, Shen Y, Porter S. Pharmacogenetics of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27:537-46.
10. Costa i Pagès J. Descanso en el tratamiento de bifosfonatos: quién, cuándo y por cuánto tiempo. *Bulletí d'informació Ter del Dep Salut la General Catalunya.* 2014;25:21-9.
11. Leizaola-Cardesa I-O, Aguilar-Salvatierra A, Gonzalez-Jaranay M, Moreu G, Sala-Romero M-J, Gómez-G. Bisphosphonates, vitamin D, parathyroid hormone, and osteonecrosis of the jaw. Could there be a missing link? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:e236-40.
12. Polymeri A, Kodovazenitis G, Polymeris A, Komboli M. Bisphosphonates: Clinical Applications and Adverse Events in Dentistry. *Oral Heal Prev Dent.* 2015;13:289-99.
13. Carlson ER, Schlott BJ. Anti-Resorptive osteonecrosis of the jaws: Facts forgotten, questions answered, lessons learned. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26:171-91.
14. Boquete-Castro A, Calvo-Guirado L, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Impl Res.* 2015;27:367-75.
15. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res.* 2015;94:534-9.
16. Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL, Tan H, Zavras A, Laskarides C, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:810-7.
17. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44:568-85.
18. Henríquez MS. Osteonecrosis de los maxilares - Documento de consenso de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Min.* 2009;1:41-51.
19. Morrison A, Khan A, Tetradis S, Peters E. Osteonecrosis of the Jaw. *J Can Dent Assoc.* 2015;81:f19.
20. Ruggiero S, Drew S. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res.* 2007;86:1223.
21. Bagan J, Jiménez Y, Diaz J, Murillo J, Sanchis J, Poveda R. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol.* 2009;45:645-6.
22. Ruggiero S. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27:479-87.
23. Thirunavukarasu A, Pinto HG, Seymour K. Bisphosphonate and implant dentistry - is it safe? *Prim Dent J.* 2015;4:30-3.
24. Friedlander AH, Chang TI, Hazboun RC, Garrett NR. High C-terminal cross-linking telopeptide levels are associated with a minimal risk of osteonecrosis of the jaws in patients taking oral bisphosphonates and having exodontia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73:1735-40.
25. Goodday RH. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27:527-36.
26. Ruggiero SL. Emerging Concepts in the Management and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* Elsevier Inc; 2013;25:11-20.
27. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MROJ). *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2015;43:290-3.
28. Roselló Llabrés X, Llorrio Castro J, Estrugo Devesa A, López López J. El paciente mayor con cáncer. Bisfosfonatos. *Gerodontología Sociedad Española Gerodontología.* Santiago Compostela 2012. Cap 10; 119-29.