



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO: AVANCES EN MEDICINA INTERNA

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

ASOCIADA A BISFOSFONATOS

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR D^a M^a SACRAMENTO BOCANEGRA PÉREZ

DIRIGIDA POR EL DR. D. MARIO MANUEL VICENTE BARRERO

CODIRIGIDA POR EL DR. D. MANUEL SOSA HENRÍQUEZ

EL DIRECTOR

EL CODIRECTOR

LA DOCTORANDA

Las Palmas de Gran Canaria, Junio 2010

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas, sin las cuales no habría sido capaz de llevar a cabo este trabajo:

Al Dr. Mario Vicente Barrero por la dirección de esta tesis, señalando su constante estímulo, su inagotable capacidad de trabajo y el afecto que siempre me ha mostrado. He tenido la suerte de encontrar en él a un maestro, a un compañero y a un amigo.

Al Profesor Dr. Manuel Sosa Henríquez por la codirección de esta tesis; me ha ayudado con su sabia orientación y me ha transmitido su entusiasmo por este trabajo y su ilusión por la investigación.

Al Profesor Dr. José M^a Limiñana por su ayuda en la interpretación y en el análisis estadístico de los datos. Mi especial reconocimiento a su dedicación.

Al Dr. José Juan Castellano Reyes por las facilidades dadas para la realización de la presente tesis.

A todo el personal del Servicio de Estomatología, Cirugía Oral y Máxilofacial del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, por la colaboración, el cariño y el apoyo que me han mostrado.

Al Dr Milan Knezevic y a José M^a Castellano Navarro por la realización de la cirugía con concentrado autólogo de plaquetas.

A los doctores Luis Pasquau Jorge, Francisco García Jiménez, Sergio Domínguez Sarmiento, Jesús Basco López de Lerma, David Durán Moreno, que me prestaron consejo y ayuda en todo momento, y a mi compañera Ariadna López Márquez que continuará con este proyecto.

Al personal de enfermería: M^a del Carmen Arencibia Pérez, José Rodríguez Millares y M^a Luz Loras Caballero, por su buena disposición e inestimable colaboración, en la realización de las analíticas y en las curas de estos pacientes.

A Marisol Cabrera Brito, Hortensia Marrero Pérez y Cristo Pérez Rodríguez por su ayuda en la citación y el manejo de los pacientes.

A Juan López Martel y Elías Olivares Hernández por su colaboración en la realización de las ortopantomografías.

A José Sarmiento Santana de la Unidad Metabólica Ósea por su colaboración en la realización de las densitometrías y ultrasonidos del calcáneo.

A Roque Sánchez Pereda por su inestimable ayuda en las búsquedas bibliográficas.

A Juan Pablo Jiménez Jiménez por su gran colaboración en la ilustración de la tesis y a Orlando Suárez Suárez por su ayuda en las fotografías.

A Fernando Jiménez Rubio por su colaboración en la búsqueda y manejo de las historias y pruebas complementarias de estos pacientes.

A los pacientes y a sus familiares que con tanta confianza y buena voluntad consintieron para la realización de las pruebas, analíticas y tratamientos necesarios para este estudio.

Por supuesto, el agradecimiento más profundo y sentido va para mi familia por el ánimo, apoyo y alegría que me brindan y que me dan la fortaleza necesaria para seguir adelante. En especial a mis padres, Juan y M^a Dolores, por su ejemplo de lucha y generosidad y porque a pesar de la distancia, siempre estuvieron atentos a la evolución de este proyecto.

Y, doy gracias a Dios, por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CICLO DE REMODELADO ÓSEO	2
BISFOSFONATOS	4
1. Estructura química y mecanismos de acción	4
2. Farmacocinética	11
3. Aplicaciones clínicas	14
4. Efectos adversos y contraindicaciones	18
OSTEONECROSIS MAXILAR	21
1. Definición	22
2. Etiopatogenia	23
3. Epidemiología	32
4. Clínica	34
5. Diagnóstico	39
6. Tratamiento	42
7. Prevención	47
JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL TEMA	55
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	57
MATERIAL Y MÉTODO	58
1. Población y muestra	59
2. Recogida de datos y variables analizadas	59
3. Análisis estadístico	70
RESULTADOS	71
1. Análisis descriptivo.....	72

2. Casos clínicos	81
DISCUSIÓN	110
TABLAS	130
GRÁFICOS	155
CONCLUSIONES	162
BIBLIOGRAFÍA	165
ÍNDICE DE TABLAS	197
ÍNDICE DE FIGURAS	198
ANEXOS	199

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

CICLO DE REMODELADO ÓSEO

El esqueleto adulto se renueva continuamente por la acción sucesiva y acoplada de los osteoclastos, que destruyen hueso y de los osteoblastos, que forman hueso nuevo. Este “remodelado óseo”, tiene lugar en múltiples “unidades de remodelado” de la superficie del hueso, y está regulado tanto por productos de la circulación general (la parathormona (PTH), 1,25-(OH)₂D₃, calcitonina, insulina, hormona del crecimiento (GH), glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, hormonas tiroideas), como por factores locales (factores de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), factores de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)), y otras citocinas, como interleucinas (IL) IL-1, IL-6, IL-11, factor de necrosis tumoral (TNF-α) y factores estimulantes de colonias de macrófagos (M-CSF).

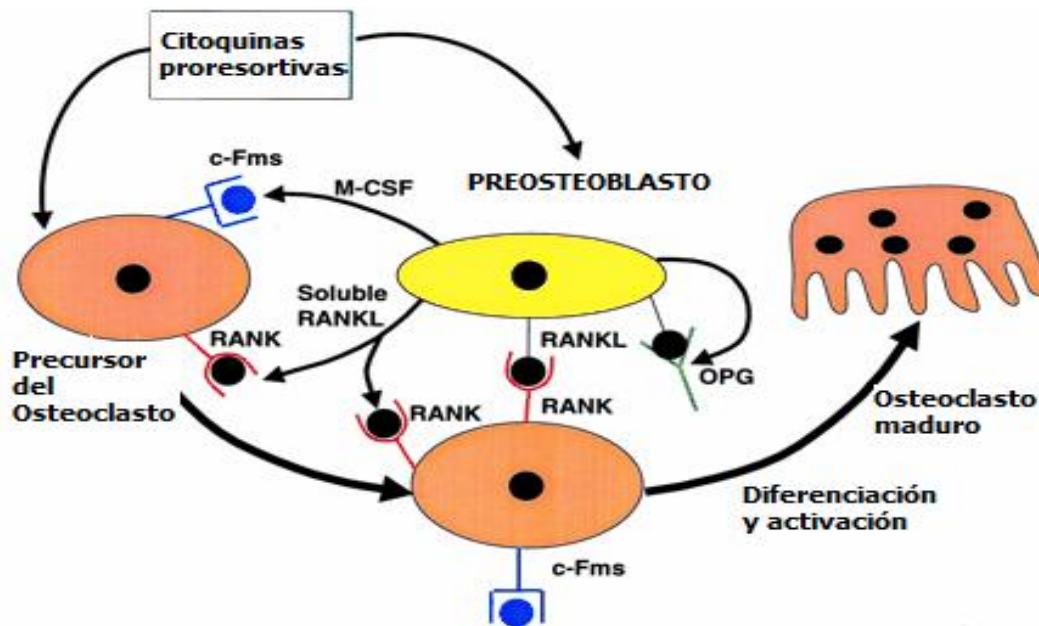
Los osteoblastos derivan de células madre mesenquimales, y los osteoclastos son el resultado de la diferenciación de sus precursores a partir de progenitores hematopoyéticos, y su posterior evolución hasta osteoclastos maduros multinucleados (osteoclastogénesis) (1).

El sistema RANK-RANKL-OPG, se considera la vía común para regular la interacción osteoblasto-osteoclasto y el remodelado óseo.

El RANK (Receptor for Activation of Nuclear factor KB) es un receptor de los osteoclastos, al que se une el RANKL (ligando de RANK) presente en la membrana de las células de estirpe osteoblástica y del estroma medular. Esta unión estimula la proliferación y actividad de los osteoclastos, inhibiendo su apoptosis.

El osteoblasto produce un receptor soluble, osteoprotegerina (OPG), que es capaz de unirse al RANKL, impidiendo la unión RANK-RANKL, por lo que su acción es inhibitoria de la actividad osteoclástica. Es por tanto, la relación entre RANKL y OPG lo que determina la cantidad de resorción ósea. También produce el M-CSF, que se une al receptor C-Fms de los osteoclastos, siendo igualmente necesario para la osteoclastogénesis y complementario del sistema RANK-RANKL. (Figura1)

Figura 1. Acción del sistema RANK-RANKL-OPG en el remodelado óseo (2).



La producción RANKL en los osteoblastos se estimula por la vitamina D, PTH, TNF- α , glucocorticoides, PG (prostaglandina) E-2, IL-1, IL-11, hormona tiroidea, FGF-2 y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I), entre otros, inhibiendo muchas de estas moléculas la expresión de OPG.

Los estrógenos, disminuyen la actividad osteoclástica, inhibiendo la producción de RANKL y M-CSF, IL-1, IL-6 y TNF- α y estimulan la producción de OPG y TGF- β , por lo que su déficit tras la menopausia, condiciona la pérdida acelerada de masa ósea (3).

En condiciones normales, la fase de resorción ósea del remodelado dura unas 2 semanas y la formación unos 3 meses. Se calcula que al cabo de un año se renueva el 4-5% del hueso cortical y el 25% del hueso trabecular.

Los bisfosfonatos son fármacos inhibidores de la resorción ósea osteoclástica in vivo, y su uso está aumentando en las enfermedades asociadas a una mayor resorción ósea, especialmente osteoporosis, la hipercalcemia asociada a cáncer, la osteopatía de Paget y las osteopatías osteolíticas provocadas por cáncer. Los

bisfosfonatos inducen la apoptosis de los osteoclastos, pero lo hacen de manera diferente según su estructura.

BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos o bifosfonatos (BFs), antes denominados difosfonatos, son compuestos químicos análogos al pirofosfato inorgánico, que presentan una gran afinidad por los cristales de hidroxapatita óseos.

El pirofosfato inorgánico, constituido por un átomo de oxígeno unido a dos átomos de fósforo (P-O-P), está presente en el plasma y en el líquido extracelular, y su función es inhibir la deposición de minerales en la matriz orgánica de los tejidos. En el hueso, el osteoblasto produce la fosfatasa alcalina; enzima que pertenece a la familia de las pirofosfatasas y cuya función es degradar el pirofosfato inorgánico permitiendo de esta manera la deposición de minerales en la matriz colágena del hueso (4).

Estos productos se usaban en la industria a principios del siglo XX, como quelantes del calcio y se han incorporado a la farmacopea mundial, abriendo nuevos caminos, a la interpretación de la fisiología del remodelado óseo, a la patogenia de las enfermedades metabólicas del hueso y a su eficaz prevención y tratamiento. Sus primeras aplicaciones clínicas a finales de la década de los sesenta, fueron en medicina nuclear debido a la contribución de sus propiedades físico-químicas, en la realización de gammagrafías con Tc^{99} , en diversas enfermedades óseas y por su efecto contra el sarro dentario, en la composición de pastas dentífricas.

1. ESTRUCTURA QUÍMICA Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Los BFs poseen, a diferencia del pirofosfato, un átomo de carbono en lugar del átomo de oxígeno (P-C-P), lo que les confiere, por un lado resistencia a la degradación por parte de la fosfatasa alcalina, y por otro, dos enlaces libres que permiten la adición de cadenas laterales; que según su composición, le otorgan al

BF diferentes propiedades químicas, como la potencia, la especificidad y la duración del efecto (5).

La estructura química de estos fármacos se encuentra estrechamente relacionada con su mecanismo de acción. De hecho, la capacidad de los BFs de inhibir la resorción ósea, depende de dos características de su molécula: en primer lugar, de la elevada afinidad que manifiestan por la hidroxiapatita, propiedad que reside en el núcleo P-C-P, y que permite a los BFs, de manera similar al pirofosfato, quelar los iones de calcio mediante su unión, a los átomos de oxígeno de los grupos fosfonatos (6, 7).

En segundo lugar, la otra característica de la molécula de los BFs es la estructura de las cadenas laterales, R1 y R2. Habitualmente, R1 corresponde a un grupo hidroxilo con el fin de optimizar la afinidad por el hueso, siendo, por tanto, la estructura de R2, determinante en la inhibición de la resorción (Figura 2). Los que poseen un grupo amina primario, pamidronato y alendronato, son más potentes que aquellos que no lo poseen, como etidronato o clodronato. La metilación del grupo amina o su inclusión en un anillo heterocíclico, son características que contribuyen a incrementar más la capacidad de inhibir la resorción. También se ha demostrado, que discretas modificaciones en la configuración espacial de la cadena R2, así como la posición del átomo de nitrógeno dentro de un anillo heterocíclico, pueden influir notablemente, en la potencia del efecto inhibitor de la resorción (8). (Figura 3)

Figura 2. Estructura de los bisfosfonatos (9).

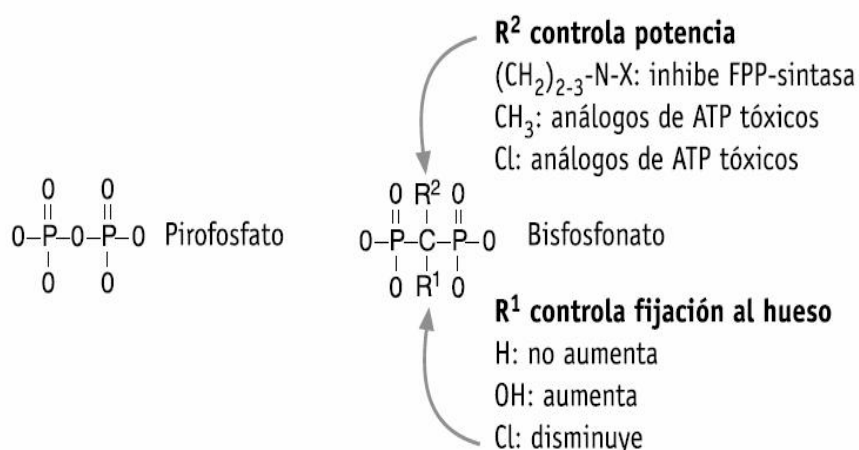
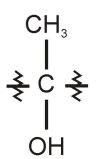
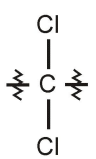
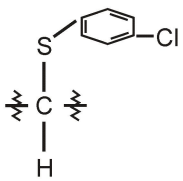
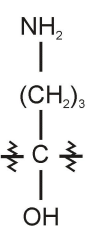
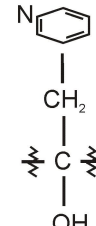
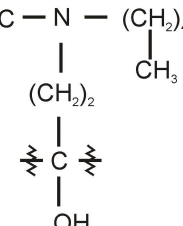
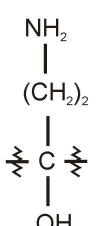
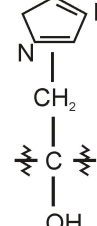


Figura 3. Estructura de los BFs y potencia de inhibición de la resorción (8, 12).

Etidronato	Clodronato	Tiludronato		
				
1	10	10	Potencia relativa	
Alendronato	Risedronato	Ibandronato	Pamidronato	Zoledronato
				
500	2000	1000	100	10,000
Potencia relativa				

Hoy día, se acepta la división de los BFs en compuestos aminados y no aminados, junto a una clasificación relacionada con la época de síntesis y uso. (Tabla 1). Son fáciles de identificar pues todos terminan en “dronato” (6, 10, 11).

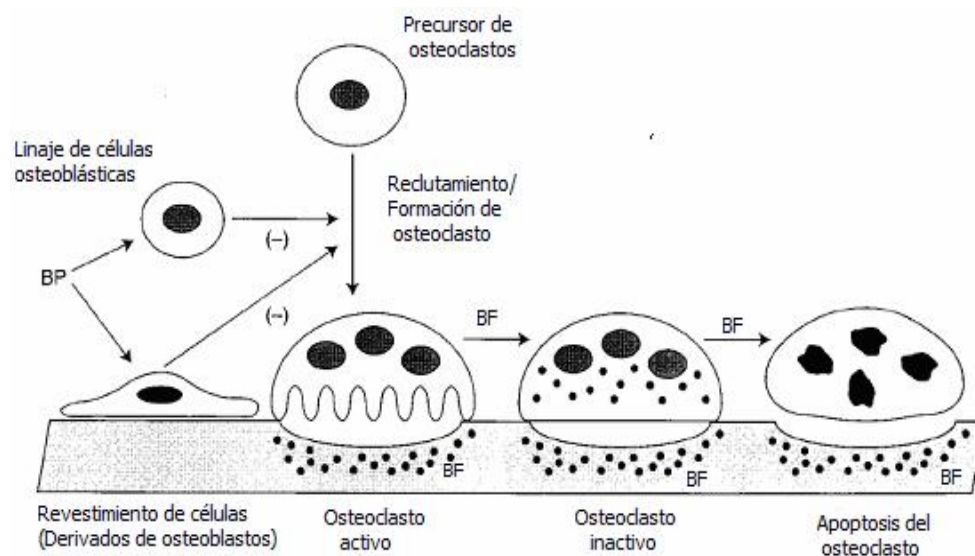
Tabla 1. Clasificación de los bisfosfonatos según su época de síntesis (13).

Estructura química	Ejemplos
<i>Primera generación</i>	
Cadena corta alquil/aldehído	Etidronato Clodronato
<i>Segunda generación</i>	
Grupo amino terminal	Tiludronato* Pamidronato Alendronato
<i>Tercera generación</i>	
Lado de cadena cíclica	Risedronato Ibandronato Zoledronato

*Tiludronato tiene una cadena lateral cíclica y no amino terminal, pero se clasifica como de segunda generación por el momento de su desarrollo y su potencia relativa.

La estructura de los BFs determina su fijación al hueso, su potencia y sus efectos intracelulares. Los BFs más antiguos y menos potentes, como el etidronato y el clodronato, son captados por los osteoclastos, y convertidos en análogos tóxicos de adenosina trifosfato (ATP). Ello llevaría a inducir la apoptosis (muerte celular) por inhibición de la función mitocondrial. La activación de unas proteasas llamadas caspasas, parece ser importante en la inducción de la apoptosis (5).

Figura 4. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos (14).



El BF como componente de los cristales de hidroxipatita en los que se depositó, es liberado y captado por el osteoclasto y lo inactiva (14).

Entre las formas de captación de los BFs por los osteoclastos, se han señalado la transcitosis (paso de los fragmentos de hueso resorbidos al interior de los osteoclastos en las vesículas) y la pinocitosis (captación de material extracelular a través de la formación de vesículas, formadas a partir de invaginaciones de la membrana celular) (5).

Sin embargo, los BFs más potentes que contienen nitrógeno (N-BFs), actúan inhibiendo la farnesildifosfato (FPP)-sintasa específicamente en los osteoclastos, una enzima de la vía de síntesis de colesterol a partir del mevalonato. Esto bloquea una vía colateral, que controla la geranil-geranilación de las proteínas, lo que conduce, a una inactivación de GTPasas e interferencia de la transmisión de señales de algunas citocinas, con la consiguiente inhibición de la actividad

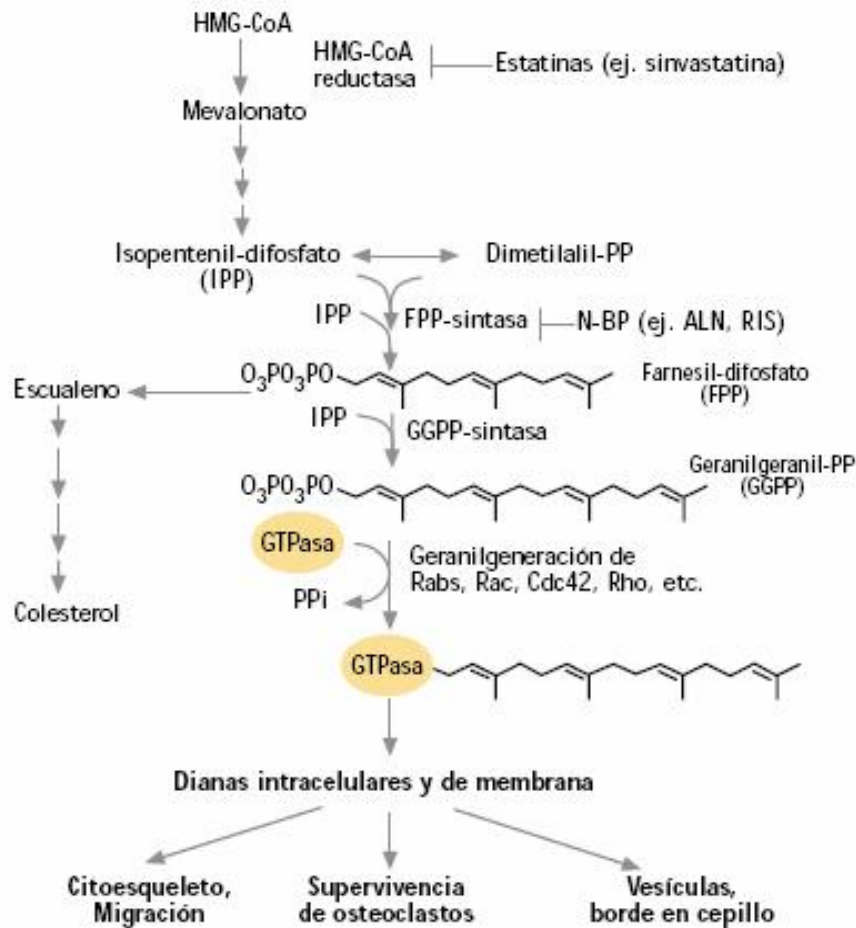
osteoclástica. Presumiblemente, porque algunas proteínas geranil-geraniladas, son imprescindibles en la organización del citoesqueleto, el tráfico de vesículas y la formación del “borde en cepillo”.

Con concentraciones elevadas de BFs o tras la exposición prolongada, también se induce la apoptosis de los osteoclastos, pero, a diferencia de lo que ocurre con los BFs de primera generación, la apoptosis no constituye un paso necesario en la inhibición de la resorción.

La implicación de la FPP-sintasa en el mecanismo de acción de los N-BFs se confirma por el hecho, de que sus efectos se revierten al añadir los metabolitos, cuyos niveles se reducen como consecuencia de la inhibición de la enzima.

En base a los conocimientos actuales, es probable que la alteración del tráfico vesicular y la organización citoesquelética, sean los mecanismos clave de actuación de los N-BFs. Sin embargo, aún no se conocen con certeza, cuáles son las proteínas geranil-geraniladas implicadas en estos fenómenos; los estudios del tráfico vesicular y del citoesqueleto sugieren la implicación de miembros de las familias Rab y Rho (9, 15) (Figura 5).

Figura 5. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos nitrogenados (9).



Los BFs presentan una gran afinidad por el tejido óseo, y persisten fijados al esqueleto durante períodos prolongados de tiempo, ya que, no son susceptibles de degradación enzimática por las pirofosfatasas óseas.

Cuando los BFs se unen a la hidroxiapatita del esqueleto, inhiben la conversión del fosfato de calcio amorfo en hidroxiapatita, así como la velocidad de disolución de ésta (7). Sin embargo, la inhibición del crecimiento de los cristales in vitro, no se correlaciona con una inhibición de la mineralización in vivo, a no ser, que se mantenga el tratamiento durante largos períodos de tiempo (6).

El BF se distribuye por el organismo depositándose principalmente, en los sitios de mayor metabolismo o recambio óseo, allí donde el osteoclasto activo, se encuentra degradando los componentes minerales y orgánicos del mismo (4).

Adicionalmente, pero mediante mecanismos aun no tan claros, se ha visto que actúan a nivel del osteoblasto, haciendo que sintetice factores inhibidores de osteoclastos, e impidiendo que sinteticen, factores que intervienen en la diferenciación de células madre, hacia osteoclastos maduros y el reclutamiento de estos últimos, en los sitios de reabsorción activa (16). Por otra parte, intervienen inhibiendo la síntesis de enzimas hidrolíticas, como las metaloproteinasas, fosfatasas y las fosfohidrolasas acidas, imprescindibles en el proceso de reabsorción ósea (17).

Por lo tanto, los BFs inhiben de manera permanente, la acción de los osteoclastos afectando múltiples procesos, desde su diferenciación a partir de células madre, pasando, por el reclutamiento de los mismos en los sitios en que se requieran, hasta la inducción de apoptosis y alteración irreversible de la función de los osteoclastos activos. Esto se traduce, en un desequilibrio del proceso fisiológico de recambio óseo. Recordemos, que este es un proceso concatenado, en el que cada paso es indispensable, para que se lleve a cabo el siguiente. Al anularse la acción del osteoclasto, no se lleva a cabo la liberación de la proteína ósea morfogenéticas, ni de las citoquinas y factores de crecimiento necesarios, para la activación de los osteoblastos. En el proceso de recambio óseo normal, el osteoblasto sintetiza la matriz colágena, sobre la que se lleva a cabo la deposición de minerales, y en ese proceso se va embebiendo en la estructura ósea, hasta quedar convertido, en un osteocito dentro de su laguna rodeada por hueso.

El osteocito es una célula madura poco activa metabólicamente, que tiene una vida media de ciento cincuenta días, al cabo de los cuales, involuciona y muere. La trama vascular que mantenía la vitalidad del osteocito, involuciona y es recambiada por nuevos vasos, una vez se lleva a cabo, la fase vascular del recambio óseo normal (18,19). Pero en el hueso de los pacientes tratados con BFs, encontramos, un hueso viejo con osteonas acelulares y con un comportamiento metabólico totalmente alterado (4, 20).

Los BFs más recientes y potentes, muestran también un efecto inhibitor de la proliferación celular tumoral, e inhiben la neoangiogénesis capilar, disminuyendo

la formación de capilares, e inhibiendo los factores de crecimiento endoteliales (21-24).

2. FARMACOCINÉTICA

En general, los BFs pueden considerarse fármacos que se absorben, distribuyen y excretan sin experimentar grandes modificaciones (25). Esto se debe al enlace P-C-P, que confiere a estos compuestos resistencia a la hidrólisis por pirofosfatasas. Sin embargo, es posible que las cadenas laterales que caracterizan a cada fármaco, específicamente sean hidrolizadas y posteriormente metabolizadas (6).

Absorción intestinal

La biodisponibilidad de un fármaco, corresponde a aquella fracción de la dosis oral que alcanza la circulación sistémica. Habitualmente, este parámetro se obtiene de comparar, el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas, tras la administración del fármaco por vía oral (VO) o intravenosa (IV).

Tras la administración oral de BF, sin embargo, las concentraciones plasmáticas son habitualmente, demasiado bajas para ni siquiera considerar su cuantificación. Esto excluye, por tanto, la utilización de este parámetro para la estimación de la absorción. Sin embargo, debido a que los BFs permanecen, durante largos períodos de tiempo secuestrados en el hueso, y que la excreción renal es la única vía de eliminación, tanto la concentración en el tejido óseo, como la proporción de fármaco excretado en la orina, han sido utilizados para la estimación de los parámetros de absorción (26).

Basándose en este último método, se ha estimado que la biodisponibilidad de los BFs varía entre un 1-2%. En último término, se ha relacionado la escasa absorción de estos compuestos, con su baja lipofilicidad (6). De hecho, son una de las pocas familias de fármacos, que se han desarrollado como formulaciones orales, a pesar de su escasa biodisponibilidad.

La absorción oral de los BFs es dosis-dependiente, como demuestran algunos ensayos llevados a cabo en animales, y ensayos clínicos realizados (27, 28). Además, puede verse interferida por la ingesta alimentaria concomitante. Por tanto, la administración del tratamiento con BF, exige la toma del fármaco a

primera hora de la mañana, 30 minutos antes de la ingesta de cualquier alimento (27), o cuando menos, separar su administración dos horas de las comidas (29).

La absorción de BF, también, se modifica por la presencia de compuestos ricos en calcio, aluminio y magnesio en el estómago.

En principio, otras vías de administración, como la intramuscular o subcutánea, se han desechado, debido al daño tisular local e irritación en el lugar de inyección (6).

Distribución

Los BFs se encuentran completamente ionizados a un pH fisiológico (7,4), motivo por el que pueden circular en el plasma, unidos a proteínas plasmáticas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 60-70%, siendo la albúmina sérica, el componente mayoritario de las proteínas susceptibles de esta fijación (27, 28).

Además, el porcentaje de fijación a proteínas plasmáticas es calcio-dependiente, aunque el mecanismo mediante el que, el calcio incrementa la unión de los BFs a las proteínas plasmáticas, no se conoce bien (6).

Tras la administración de un BF, la cantidad de fármaco presente en tejido extraóseo, disminuye desde un 63% a los cinco minutos, hasta un 5%, una hora después de la misma. Estos hallazgos, sugieren una redistribución del fármaco, desde el tejido extraóseo, que permanece en contacto con el fármaco, durante breves periodos de tiempo, hacia el tejido óseo. Sin embargo, su administración a dosis elevadas y por vía IV, puede favorecer su acumulo, en pequeñas proporciones, en el sistema retículo-endotelial (bazo, hígado, pulmón y riñón) (30). Aproximadamente de un 20 a 50% de la dosis absorbida de BF, se fija en los lugares de mineralización ósea. El depósito en el tejido óseo es mayor, en las localizaciones que presentan un mayor flujo sanguíneo y actividad resortiva, como el hueso trabecular. Por tanto, la cantidad de fármaco fijado, está directamente relacionado con el grado de remodelación ósea, y cuanto mayor sea ésta, menor será el porcentaje de fármaco, eliminado por la orina (31).

Estos hallazgos avalan la hipótesis, de que únicamente la hidroxiapatita expuesta es accesible a los BFs circulantes y, por tanto, explicaría la distribución no uniforme, de éstos en el tejido óseo. Dado, que estos fármacos se fijan al tejido

óseo con elevado grado de remodelación, es predecible, que el grado de unión sea interferido por el factor edad.

La administración concomitante de más de un BF, puede ocasionar interacciones en el metabolismo óseo. Así, en la administración de dosis elevadas de etidronato y alendronato, el primero inhibe la captación por parte del tejido óseo del segundo. Además, hay determinadas situaciones, en las que la capacidad ósea intrínseca de fijación de BF se encuentra disminuida. Tanto la hipocalcemia postparatiroidectomía, como la hipercalcemia tras la infusión de PTH, conducen a una disminución de la hidroxapatita disponible en el hueso (6).

Metabolismo

Probablemente, debido a su elevada solubilidad en agua, los BFs son fármacos que no reúnen las características de los sustratos, de las enzimas metabolizadoras, sugiriendo las distintas evidencias de estudios animales, que el fragmento P-C-P no es metabolizado (32).

Por tanto, de forma general, los BFs se consideran desde un punto de vista metabólico, como moléculas muy estables (31).

Eliminación

La excreción renal es la única vía de eliminación de los BFs. El rápido aclaramiento en plasma de los BFs, revela una corta exposición de los tejidos blandos a dichos fármacos. Es por ello, que en el ser humano, estos fármacos se encuentran prácticamente, con total exclusividad, en el tejido esquelético (6).

El aclaramiento renal (aproximadamente un 60% de la dosis absorbida) de un BF administrado por VO, excede el 95% (32). Sin embargo, también parece existir una discreta secreción tubular, al menos, con etidronato y algunos otros. Los BFs pueden afectar las cifras de calcio y fósforo séricos, si bien la hipocalcemia es poco habitual, a excepción de los casos en tratamiento por hipercalcemia maligna. Además, los BFs pueden incrementar la reabsorción tubular de fosfatos, pudiendo provocar un hiperparatiroidismo secundario (6, 33).

Tras la administración de BF, el fármaco desaparece del plasma rápidamente, con una semivida de eliminación de 1-2 horas. El aclaramiento plasmático total aparente es de 1,5 a 6 mL/min/kg. La rápida desaparición de los BFs del plasma,

se debe a la excreción renal (aclaramiento renal), y a la captación por parte del tejido óseo (aclaramiento extrarrenal).

Una vez fijados al tejido óseo, los BFs son nuevamente liberados, cuando el hueso en el que se encontraban depositados es resorbido. Por tanto, la semivida de eliminación de los BFs del hueso, depende del grado de remodelación ósea. En el hombre, la semivida de eliminación de alendronato, en el tejido esquelético, se ha estimado en por lo menos 10 años (34).

Además, la disposición ósea de los BFs es afectada por la edad, sexo y unión no lineal a proteínas plasmáticas. Todo esto, contribuye a la gran variabilidad interindividual e intraindividual (25).

3. APLICACIONES CLÍNICAS

Los BFs poseen una notable eficacia en el tratamiento de procesos, asociados a un incremento de la resorción ósea, siendo inicialmente utilizados en la enfermedad de Paget y posteriormente en la hipercalcemia maligna (HCM), mieloma, metástasis óseas y osteoporosis (6) (Tabla 2).

TABLA 2. BISFOSFONATOS: INDICACIONES DE USO COMÚN (35).

Prevención y tratamiento de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas
Aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis
Tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides
Tratamiento de la enfermedad de Paget
Hipercalcemia maligna
Metástasis óseas de tumores sólidos
Lesiones osteolíticas del mieloma múltiple

Los BFs IV son usados principalmente en el tratamiento de pacientes oncológicos, incluyendo HCM, metástasis óseas en tumores como cáncer de mama, próstata o pulmón, y en el manejo de lesiones líticas como mieloma múltiple (36- 40).

El hueso globalmente, se considera la tercera localización metastásica, tras las pulmonares y hepáticas. El de mama y el de próstata son los tumores que con mayor frecuencia presentan esta localización (65-75%) (41). El uso de los BFs en la afectación ósea tumoral, constituye un gran avance de estos últimos años (14, 42).

Existen pruebas para apoyar la efectividad de los BFs, proporcionando alivio del dolor, para las metástasis óseas, pero no existen pruebas suficientes, para recomendarlos para un efecto inmediato, como tratamiento de primera línea, o de su efectividad relativa en diferentes neoplasias primarias. Los BFs deben considerarse, en los casos en que los analgésicos o la radioterapia son inadecuados, para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas (43).

En mujeres con cáncer de mama avanzado y metástasis óseas, el uso de BF (VO o IV), además de hormonoterapia o quimioterapia, reducen el riesgo de desarrollar complicaciones esqueléticas (dolor óseo severo, fracturas patológicas, hipercalcemia y compresión de la médula espinal) y/o retrasan su aparición (44, 45).

El momento óptimo de la iniciación del tratamiento y la duración del mismo son inciertos (46). Aunque no se ha demostrado, que aumenten la supervivencia en pacientes oncológicos, su gran impacto en la mejora de calidad de vida, especialmente en pacientes con cáncer avanzado, a nivel del sistema esquelético, es altamente significativa (10).

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad, caracterizada por la proliferación neoplásica de un clon de células plasmáticas, que provoca la destrucción ósea.

Los BFs están indicados en MM con lesiones osteolíticas, fracturas patológicas o hipercalcemia. También en MM sintomático, con osteopenia u osteoporosis grave. Se puede asociar tratamiento con BFs, en MM sintomático en ausencia de lesiones visibles en la radiología simple, si hay zonas afectadas con alteraciones en la resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC). No se recomienda emplear BFs, en la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), plasmocitoma solitario y mieloma asintomático (47). Con los BFs se reducen las fracturas vertebrales patológicas y el dolor, pero no la mortalidad (48).

La HCM aparece en el 5-20% de los cánceres, y generalmente aparece en las fases tardías de la enfermedad. La incidencia de HCM varía mucho según el tipo de cáncer, pero ocurre más frecuentemente en pacientes con MM y carcinomas de pulmón, mama, riñón, linfoma de células T, cabeza, cuello, etc. (49). Pacientes con o sin metástasis óseas, pueden desarrollar HCM, mediada por factores solubles, secretados por las células del tumor y el sistema inmune, como la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), PGs y citoquinas. Estos factores, estimulan el exceso de la resorción ósea y la liberación de calcio de la matriz ósea. La PTHrP también estimula la reabsorción tubular de calcio, provocando nuevos aumentos en los niveles de calcio sérico. El ácido zoledrónico es el BF que se considera más efectivo para su tratamiento (36).

Se ha demostrado, que la administración de pamidronato inmediatamente antes de una hemodiálisis es segura, y que es útil, en pacientes anúricos con enfermedad renal de estadio final, que requieran hemodiálisis (50).

En agosto del 2007, la FDA (Food and Drug Administration of the United States) aprobó el ácido zoledrónico (Aclasta®) en monodosis anual, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, con efectos, sobre el recambio óseo y densidad ósea, similares a los alcanzados con dosis oral diaria de BF (51).

El estudio HORIZON (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly), internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, placebo-control, realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Concluyó, que una perfusión anual de ácido zoledrónico, durante un período de 3 años, se asoció con una disminución significativa y sostenida en el de riesgo de fracturas de la cadera, vertebral y otras fracturas. Además, el tratamiento tenía un perfil de seguridad favorable, y fue generalmente bien tolerado, por lo que, dada la relativamente baja fidelidad, al tratamiento con BF VO en la práctica clínica, puede ser un enfoque prometedor, para reducir el riesgo de fractura (52).

Los BFs VO están indicados principalmente, para el tratamiento de la osteoporosis (53, 54), la cual, puede estar presente en el contexto de otras enfermedades, como enfermedad intestinal inflamatoria, o cirrosis biliar primaria; como resultado del uso de otros fármacos, principalmente esteroides (55); o como consecuencia de la menopausia.

Independientemente de su etiología, los BFs, junto al calcio y la vitamina D, juegan un papel fundamental en el tratamiento de la osteoporosis y también en la osteopenia. Además, son utilizados para tratar condiciones menos frecuentes, como la enfermedad de Paget (56) y osteogénesis imperfecta (10, 57).

Los BFs son los fármacos mejor estudiados para la prevención de la pérdida ósea y la reducción de las fracturas. Aumentan la densidad mineral ósea (DMO), principalmente en la columna lumbar, pero también en el fémur proximal. El riesgo de fracturas vertebrales clínicas es menor, al cabo de un año de tratamiento con alendronato, o de seis meses de tratamiento con risedronato (58, 59).

Los resultados de un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, sobre la prevención de las fracturas (BONE: Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe), realizado en mujeres con osteoporosis posmenopáusica y fractura vertebral previa, demostraron, que la administración diaria e intermitente (>2 meses) de ibandronato por vía oral, disminuye en un 62% la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, después de 3 años de tratamiento, aumenta de forma significativa y constante la DMO, y disminuye las concentraciones de marcadores bioquímicos del recambio óseo durante 3 años (60).

El alendronato, el risedronato y el ibandronato están aprobados por la FDA, para la prevención de la pérdida ósea en las mujeres con menopausia reciente, para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y para la prevención (risedronato) y el tratamiento (alendronato y risedronato) de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. El alendronato también está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en el hombre (61).

Recogemos las formulaciones, dosis y vías de administración de los BFs en la Tabla 3.

Tabla 3. Formulaciones, dosis y vías de administración de los BFs (62).

Nombre	Dosis (mg)	Vía	Administración	N-BF	Aprobación FDA
Etidronato	400	Oral	Intermitente	No	1977
Clodronato	800	Oral	Diario	No	No aprobado en USA; Si en U.E.
	300	IV	Intermitente		
Tiludronato	200	Oral	Intermitente	No	1997
Pamidronato	30 a 90	IV	Intermitente	Si	1991
Alendronato	10	Oral	Diario	Si	1995
	70	Oral	Semanal		
Risedronato	5	Oral	Diario	Si	1998
	35	Oral	Semanal		
Zoledronato	4-5	IV	Intermitente	Si	2001
Ibandronato	2,5	Oral	Diario	Si	2003
	150	Oral	Mensual		2005
	3	IV	Intermitente		2006

N-BF: BF nitrogenado.

La mayor parte de los ensayos clínicos se han prolongado durante tres años, aunque hay datos, que sugieren que la administración continuada de etidronato o alendronato durante periodos de hasta 7-10 años es segura. No obstante, dada la acumulación de estos fármacos en el hueso, presumiblemente ejercen un efecto residual una vez suspendidos, por tanto, a fin de facilitar el cumplimiento y reducir los costes, parece razonable, suspender el tratamiento tras 3-5 años de administración continuada, controlar la masa ósea y considerar la reintroducción del fármaco al cabo de uno o dos años (63, 64).

4. EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES

Los BFs son fármacos bien tolerados, cuando se administran correctamente. Los efectos secundarios relacionados con el aparato digestivo son los más frecuentes. Pueden incrementar ligeramente la frecuencia de erosiones y úlceras gástricas y se han descrito también, algunos casos de esofagitis y estenosis esofágicas.

Raramente se han descrito efectos adversos oculares (conjuntivitis, escleritis, uveítis) (65, 66).

La administración continuada de etidronato, puede inhibir la mineralización y causar osteomalacia focal, de ahí que se administre de manera intermitente. No obstante, los BFs más modernos carecen de este efecto adverso. Algunos modelos experimentales han planteado, que la inhibición del remodelado óseo podría llevar a una disminución de la resistencia ósea, aunque no hay evidencias clínicas, al menos con la administración de BFs VO. De hecho, incluso con los BFs más potentes, no se anula por completo el proceso de remodelado, sino que persiste, aunque con una menor frecuencia de activación de las unidades de remodelado y una menor velocidad de recambio (63).

Los efectos secundarios de los BFs IV son similares de los orales, y además, podemos encontrar:

- Derivados de la forma de administración IV: flebitis (18%).
- Febrícula transitoria y escalofríos (10%).
- Síndrome pseudogripal (9%): suele ocurrir en los dos primeros días de la inyección. Cursa con cefalea, artromialgias y malestar general. Suele responder a analgesia convencional.
- Reacciones gastrointestinales como náuseas (5,8%) y vómitos (2,6%).
- Hipocalcemia (5-11%): habitualmente asintomática, ocurre fundamentalmente si se administran dosis altas. Se suele evitar administrando 1g de calcio al día durante 7-14 días siguientes a la administración del BF IV.
- Descenso de las concentraciones séricas de fosfato (en aproximadamente el 20% de los pacientes), el cual es asintomático y no requiere tratamiento. Otras alteraciones de parámetros de laboratorio frecuentes son: aumento de la creatinina y urea sanguíneas; poco frecuentes: hipomagnesemia, hipopotasemia; raras: hiperpotasemia e hipernatremia.
- Disfunción renal (2,3%), a pesar de que la etiología parece ser en muchos casos multifactorial (67). Cuando se administran BFs IV debe controlarse de forma periódica la creatinina plasmática, ya que, puede requerirse un ajuste de la dosis o del intervalo de administración en caso de insuficiencia renal (68).

- Anemia grave (Hb < 8,0 g/dl) en el 5,2%. Poco frecuente: trombocitopenia y leucopenia.
- Anorexia (1,5%).
- Erupción o prurito (inferior al 1%).
- Los BFs tienen un perfil de seguridad cardiovascular benigna. Sin embargo, el estudio HORIZON encontró un mayor riesgo de fibrilación auricular en relación al ácido zoledrónico, aunque se desconoce el mecanismo causante (52, 69).
- Otras reacciones poco frecuentes son: ansiedad, alteraciones del sueño, disnea, tos, hipertensión e hipotensión, etc.
- En los últimos años, se ha descrito una complicación en la terapia con BFs que no había sido detectada en los ensayos clínicos previos: la osteonecrosis maxilar, que parece causada, por la combinación de falta de aporte vascular y falta de remodelado y regeneración ósea (70). Por lo tanto, fármacos utilizados en disminuir la destrucción ósea, terminan produciendo problemas óseos en algunos pacientes. Su aparición se ha asociado con múltiples factores de riesgo, como pueden ser: diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (quimioterapia, radioterapia de cabeza y cuello o corticosteroides) y múltiples situaciones de comorbilidad (anemia, coagulopatías, infección, enfermedad oral preexistente, etc.) (71).

Los BFs están contraindicados en pacientes con hipocalcemia y en hipersensibilidad al fármaco o alguno de los excipientes. No se recomiendan en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min., en embarazo, ni en lactancia.

OSTEONECROSIS MAXILAR

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) es una forma particular de osteomielitis crónica, de lenta progresión y sin tendencia a la curación espontánea. La forma clínica más conocida es la osteorradionecrosis, asociada o secundaria a tratamientos radioterápicos, que provocan una alteración en el lecho vascular del hueso, así como, una disminución de la capacidad regenerativa normal (al reducirse el potencial de proliferación de las células de la médula ósea, periósticas y endoteliales). Estas alteraciones en el hueso son las que provocan la aparición de ONM, de forma espontánea o ante cualquier traumatismo. Recientemente, se ha descrito una nueva forma de osteonecrosis que afecta a pacientes, que reciben o recibieron tratamiento con BFs (72).

En 2002, Marx y Stern (73) ya describieron algunos casos de ONM, que tras ser tratados quirúrgicamente no mejoraron, con la particularidad, de que todos ellos recibían pamidronato para el control de sus metástasis óseas.

En 2003 (18), fueron publicadas las primeras referencias de ONM, con la sospecha de la influencia de los BFs IV en su etiología, y ya se anunciaba una creciente epidemia de nuevos casos, dada la gran cantidad de pacientes, que estaban recibiendo en esos momentos diversos tipos de BFs IV. Al principio se dudó de esta relación, ya que, en los estudios previos en animales, y preclínicos en 3600 pacientes, no se había detectado, y se intentó relacionar más bien con la medicación quimioterápica. Sin embargo, la aparición de nuevos casos durante el mismo año, confirmó la estrecha relación entre estos fármacos y la aparición de ONM (72).

En septiembre de 2004 Novartis, fabricante de dos de los más importantes BFs: el pamidronato (Aredia®) y el ácido zoledrónico (Zometa®) realiza las primeras advertencias respecto a la posibilidad, de que estos fármacos estén induciendo ONM.

El número de casos publicados se ha disparado en los últimos años y en enero de 2010, cuando se cruzan los datos osteonecrosis y BFs en una base médica como Medline, aparecen 1044 referencias bibliográficas.

1. DEFINICIÓN

El primer problema que nos encontramos a la hora de estudiar la ONM asociada a BFs 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) (74), recomendó utilizar la definición de “un área de hueso expuesto en región máxilofacial que persiste durante más de 8 semanas después de su identificación, en un paciente que está o estuvo recibiendo tratamiento con BF y en ausencia de radiación previa en región craneofacial”.

La Academia Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) (75), utilizó criterios similares para su definición de caso: 1) tratamiento actual o previo con un BF; 2) presencia de hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas; y 3) ausencia de radioterapia de los maxilares (75, 76).

Son numerosos, los profesionales expertos (77-79) y asociaciones multidisciplinarias, que han proporcionado una descripción clínica de esta entidad: American College of Rheumatology (ACR) (80); American Association of Endodontists (AAE) (81); American Dental Association (ADA) (82); Australian and New Zealand Bone and Mineral Society (ANZBMS); Medical Oncology Group of Australia (MOGA) (83); Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (CAOMS) (84); Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM) (85), etc.

En España, un panel de expertos recomienda la utilización de los siguientes criterios para la definición de ONM en pacientes tratados con BFs IV (86- 88):

1. Paciente que recibió o está recibiendo tratamiento con BFs IV.
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, seis 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.

Podemos decir entonces, que la ONM por BFs consiste en: la presencia de lesiones mandibulares o maxilares ulceradas con un fondo o base de hueso necrótico, que tiende a la no curación o progresión, aunque en ocasiones, sólo hay dolor y fistulización oral. Puede aparecer de forma espontánea, tras traumatismo intraoral agudo o crónico y lo que es más frecuente, secundario a extracciones dentales. La mucosa alveolar no cicatriza, y la necrosis del hueso alveolar expuesto avanza y progresa. Se observa en pacientes tratados con BFs IV, y menos frecuentemente, también aparece en tratados con BFs VO (72).

2. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la ONM se desconoce (89). No obstante, se han descrito una serie de factores relacionados con esta enfermedad, que describiremos a continuación:

- Alteración de la inmunidad y de los mecanismos reparadores, debidos a la neoplasia.
- Compromiso vascular.
- Bajo recambio óseo.
- Toxicidad ósea de los bisfosfonatos.
- Toxicidad de los bisfosfonatos en los tejidos blandos.
- Otros.

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 base (90). 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 tejidos (91). Por otra parte, los pacientes con neoplasia suelen recibir medicación con efecto inhibitor 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* (92- 94).

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.

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, sabemos que la reducción de la vascularización, no es el único factor etiopatogénico. Así, Hansen (92), ha informado de la normalidad del patrón vascular en 7 de 8 biopsias de pacientes con ONM, hallazgos similares a los descritos por otros autores (95).

Aunque ha habido tendencia a equiparar la ONM a la necrosis avascular del hueso en otros lugares, como en la cadera, no existe ningún paralelismo clínico, ni fisiopatológico entre ambas entidades (90, 96, 97).

Existe alguna evidencia de que los BFs a dosis elevadas, por ejemplo el zoledronato, inhiben la proliferación de las células endoteliales (98), y esto puede contribuir a la alteración en la curación del hueso, y de los tejidos blandos en la ONM, pero es improbable, que este efecto sea en sí mismo el principal agente etiológico.

Bajo recambio óseo

Algunos autores han asumido, que la reducción del recambio óseo es un factor etiopatogénico importante en el desarrollo de la ONM (90). De esta forma, se postula la hipótesis de que los BFs, 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 (92, 95). 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 osteonecrosis (99), que se han atribuido a la obliteración de la médula ósea por el hueso esclerótico (100, 101).

Hoefert (102), en un estudio reciente sobre muestras de hueso, sugiere el papel en el inicio de la patogénesis, de las microfisuras encontradas en estos pacientes. Considera, que la acumulación de estas microfisuras conduce a una situación que considera de ONM no sintomática.

Finalmente, si la lesión es por una inhibición de la resorción ósea, debe tenerse en cuenta que se están estudiando nuevos fármacos, como el denosumab o los inhibidores de la catepsina K, que también reducen de forma importante el recambio óseo y en los que hasta el 2008 no se habían descrito casos de ONM. (90). Pero en septiembre de 2009, en relación al denosumab han aparecido comunicaciones de ONM en ensayos clínicos (103, 104), y se ha publicado un caso de ONM, en un paciente que nunca había tomado BF, y que sus autores consideran, que fue inducido por el tratamiento anti-RANKL (105).

Toxicidad ósea de los bisfosfonatos

Los BFs 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 (106).

Estudios histológicos realizados en pacientes con ONM, han mostrado la existencia de lagunas osteocíticas vacías (92), osteocitos necróticos (95), pero

también lagunas conteniendo osteocitos sanos. Incluso existen estudios, que indican que los BFs reducen la apoptosis de los osteocitos (107).

La ONM se ha observado sobre todo con los BFs más potentes, administrados IV (108) y a dosis muy elevadas. Todo esto, unido a los hallazgos histológicos, ha permitido elaborar la hipótesis de la toxicidad directa de los BFs sobre el hueso. Sin embargo, en contra de la misma está el hecho de la afectación exclusiva de los maxilares y no de otros huesos, en los que los BFs actuarían por igual.

Por el contrario, Badrós (109) sostiene que es una verdadera complicación sistémica del hueso, que se manifiesta primero en la cavidad oral, pero que puede aparecer en otro lugar, si los pacientes llegan a vivir mucho tiempo.

Coxon y cols (110) sostienen que la mandíbula, el maxilar y en particular, el hueso alveolar y el periodonto son zonas con elevada capacidad de remodelación, constante a lo largo de la vida, sobre todo durante los períodos de movimientos dentales o durante la cicatrización tras las exodoncias dentarias, por lo que, se podría decir, que existe un mayor acumulo de BFs a nivel del hueso alveolar.

Por otra parte, a pesar de informes de casos aislados (111), 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 BFs (52, 112, 113). Un reciente estudio de cohortes, demuestra una asociación entre el uso de BFs y la pseudoartrosis en fractura de húmero, si bien la incidencia en términos absolutos es ínfima (114). Por el contrario, en otro estudio, Abrahamsen y cols (115) describen que más de 6 años de tratamiento con alendronato, no aumenta el riesgo de fractura de fémur.

Toxicidad de los bisfosfonatos en los tejidos blandos

Otra teoría que se ha publicado recientemente, es que los BFs se acumularían en el hueso alveolar, ya sea en la mandíbula o en el maxilar superior, produciendo toxicidad del tejido blando circundante (116). Los BFs 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 IV de BFs, produce una inhibición del enzima FPP-sintetasa, que

en los monocitos inducen la activación de las células T γ , δ (117). Se han descrito efectos similares en otras células, como macrófagos, células endoteliales, células tumorales, osteoblastos y células epiteliales (118, 119). Estos efectos están relacionados con la potencia de los BFs 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 (90, 96, 97).

Correia y cols (120) demostraron, que la proliferación de los osteoclastos existentes en el ligamento periodontal, disminuía a medida que aumentaba la concentración de alendronato en el medio de cultivo. En los macrófagos y otras células, los BFs penetran en las mismas por un proceso de endocitosis, que es unidireccional, y que al no existir un mecanismo para eliminar este fármaco, conduciría a su acumulación (121).

Pero aunque en los estudios in vitro, se ha establecido claramente los efectos tóxicos de los BFs, en una amplia variedad de tipos de células, sigue siendo discutible, si las concentraciones que se alcanzan in vivo son suficientes para que esta toxicidad sea clínicamente evidente (90).

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 BFs se administraban por VO a diario. Este efecto secundario, probablemente representa una toxicidad por contacto local, similar a las ulceraciones orales observadas, al chupar los comprimidos de BFs (122).

Otros

La **oclusión dentaria** origina compresión y tensión sobre las fibras del ligamento periodontal. Esta compresión de la lámina dura, desencadena el inicio de la remodelación ósea como respuesta, de manera que en aquellos pacientes en tratamiento con BFs se favorecerá la acumulación del fármaco, y por tanto, la inhibición de la acción de los osteoclastos (123).

Los fibroblastos gingivales y las células del ligamento periodontal, juegan también un papel importante en la osteoclastogénesis, mediante la expresión en su superficie del RANKL (ligando situado en la superficie de osteoblastos y pre-

osteoblastos) y se ha demostrado, que el trauma mecánico sobre las células del ligamento periodontal, aumenta la expresión del RANKL. Asimismo, los efectos del RANKL son inhibidos por la osteoprotegerina (OPG), proteína circulante producida por los osteoblastos y pre-osteoblastos, también secretada por los fibroblastos gingivales y las células del ligamento periodontal. Cuando se unen OPG y RANKL, se inhibe la unión RANKL a RANK, y se inhibe la diferenciación osteoclástica.

Con los años, los maxilares incrementan su remodelación por muchas razones, siendo la **enfermedad periodontal** un motivo importante (124). Se ha demostrado, en muestras de fluido crevicular gingival en pacientes con periodontitis crónica, niveles elevados de RANKL. La pérdida del hueso alveolar es un factor de riesgo en la pérdida dentaria. Cuando se realiza una exodoncia, o cualquier otro procedimiento odontológico quirúrgico, la reabsorción ósea es muy pronunciada; los BFs acumulados a nivel alveolar, una vez removidos de la matriz ósea y en concentraciones críticas, activan su acción, induciendo la apoptosis de los osteoclastos (123). Además, la rotura de la mucosa oral, permite el contacto directo del hueso con el ambiente séptico de la boca, que aumenta el riesgo de ONM. (Figura 6)

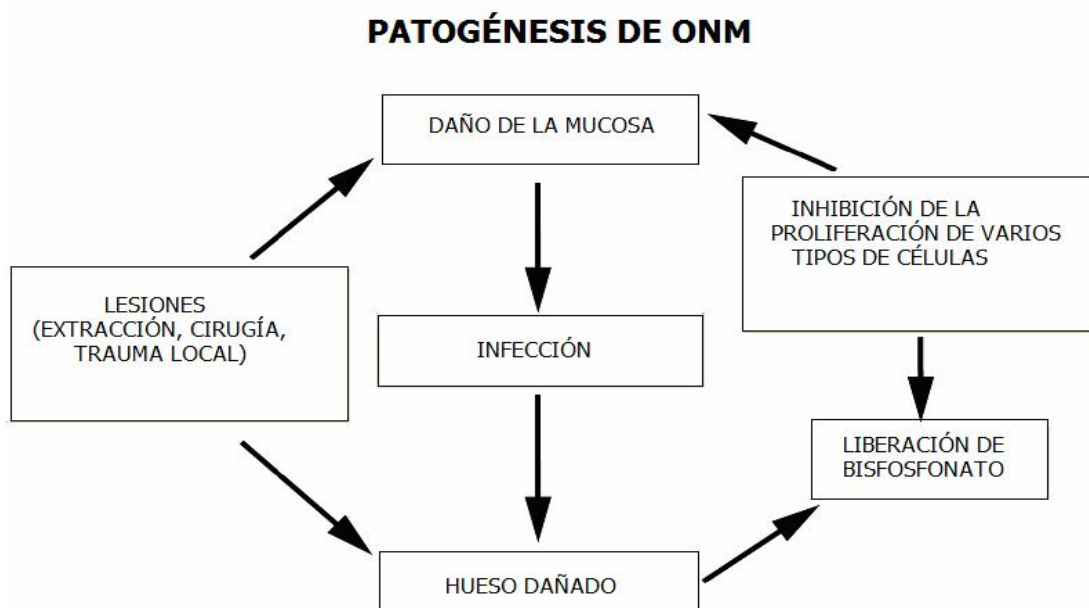


Figura 6. Posible escenario para la interacción de los factores que contribuyen al desarrollo de la ONM (90).

Hellstein (20), determina que la aparición de las lesiones óseas asociadas al uso de BFs, podría seguir la siguiente secuencia:

1. Los BFs provocan una alteración a nivel óseo, aumentando de manera relativa la actividad osteoblástica, y reduciendo la actividad osteoclástica.
2. La enfermedad periodontal, la patología periapical, los procesos quirúrgicos que originen una exposición ósea, o la simple aparición de mucosa traumatizada por una prótesis desajustada, precisan de remodelación para llevar a cabo la recuperación normal.
3. Los osteoclastos no pueden activar la vía para eliminar el hueso necrótico o infectado.
4. Los osteoblastos tratan de originar un nuevo hueso, pero al no haber existido una eliminación de ese hueso necrótico por parte de los osteoclastos, una gran cantidad de hueso necrótico queda almacenado.
5. Se produce una alteración vascular y del tejido conectivo necesario para la reparación.
6. La existencia de bacterias propicia la formación de secuestro, y de la posible osteomielitis, inhibiendo la regeneración del periostio, y la epitelial de hueso expuesto.

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. (4, 18, 90, 95-97, 108, 116, 125), pero que en un 30% se observa la ONM sin esta manipulación (126).

Migliorati y cols (127), planteaban que podrían estar involucrados algunos **factores genéticos**, que producían una respuesta única a BFs en individuos susceptibles. Y recientemente, Lehrer (128) sugiere un gen candidato: metaloproteasa de matriz 2 (MMP2) para la ONM inducida por BFs.

Sarasquete y cols (129), informaron de que el polimorfismo de un solo nucleótido rs 1934951 del gen CYP28 es un factor de riesgo para desarrollar ONM en mieloma múltiple.

Estos factores etiopatogénicos no son excluyentes entre sí. De hecho, posiblemente la ONM sea una enfermedad cuya etiopatogenia sea multifactorial (90, 96, 97, 116).

Además de estas hipótesis, otros autores proponen el papel de **diferentes cofactores** en la fisiopatología de la ONM (130). Comorbilidades (ej. diabetes (131)). Factores relacionados con el estilo de vida (ej. tabaco y obesidad (132)). Intervenciones (ej. extracciones dentales (133), implantes dentarios (134)) y medicaciones concomitantes (ej. corticoides (76)).

Los **factores de riesgo** asociados a la ONM por BFs son diversos.

Influye en primer lugar, el tipo, la dosis y la vía de administración (135). La duración del tratamiento también es un factor relevante, así como, la existencia de traumatismos repetidos sobre la mucosa oral, o de cirugía dentoalveolar (18, 125, 136).

Finalmente, los fumadores, los pacientes diabéticos o con enfermedades vasculares periféricas, así como los que reciben tratamientos concomitantes con corticoides, antineoplásicos (talidomida, bortezomib, 5-fluorouracilo, adriamicina, tamoxifeno, ciclofosfamida...) deben ser evaluados con mayor detalle (135, 136).

En la Tabla 4, se relacionan los factores de riesgo descritos, en al menos una publicación, en asociación a ONM, sin que se haya diferenciado a los pacientes tratados con BFs IV o VO (137).

Tabla 4. Relación de factores de riesgo descritos en asociación a ONM.

- Quimioterapia
 - Cáncer
 - Immunoterapia
 - Diabetes mellitus
 - Sexo femenino. Estrógenos
 - Alteraciones de la coagulación
 - Infecciones
 - Tabaco
 - Factores de riesgo dentales: extracciones dentales, patología periapical, enfermedad periodontal, abscesos dentales, trauma por prótesis, implantes dentarios, exostosis - torus, procedimientos quirúrgicos que afecten al hueso, regiones edéntulas, mala higiene
 - 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
-

El papel exacto que estos factores juegan en la patogenia del proceso, aún está por establecerse (126, 137-140).

3. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real de la ONM se desconoce actualmente, y las cifras difieren entre los distintos autores. Esto puede ser debido a que el número de pacientes, varía de unas series a otras y a que faltan estudios prospectivos. Además, hay que tener en cuenta, que la vida media de estos fármacos está entre 1 y 10 años y debe todavía determinarse, su efecto acumulativo en el hueso. Por ello, es importante tener presente, que la incidencia de esta patología puede cambiar en los próximos años.

Las primeras series de esta complicación fueron publicadas a partir del año 2003: Marx (18), Wang y cols (141) (3 casos) y Migliorati (142) (5 casos).

En la primera publicación de Marx y cols (18), recogieron un total de 36 casos de ONM. Todos ellos, recibieron BF IV (pamidronato y/o zoledronato), a dosis elevadas y tenían una neoplasia como enfermedad de base, con la excepción de un caso de osteoporosis (2,7%).

Un año después, en 2004, Ruggiero y cols (125), publicaron un total de 63 casos de ONM, donde 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, algunos que describen casos de pacientes con ONM, entre los que destacamos, las publicaciones de: Bagán y cols en 2005 (143) y 2006 (19), Marx y cols en 2005 (4), y Dimitrakopoulos y cols en 2006 (144), ya que, son las primeras que alertan de un posible efecto adverso de los BFs. Y otros, en los que se estudia la incidencia de la ONM en series amplias de pacientes tratados con BFs, destacando las de: Bamias y cols en 2005 (145), Badrós y cols en 2006 (109), Zervas y cols en 2006 (146) y Wang y cols en 2007 (147).

Escobar y cols (148), realizaron una revisión bibliográfica en Medline y PubMed de septiembre de 2003 a mayo de 2006, incluyendo los términos: osteonecrosis, avascular necrosis, bis o biphosphonates, que cruzaron con: jaw, cancer, myeloma. En su estudio incluyeron 63 publicaciones, que documentaban información de 340 casos de ONM asociada a BFs.

En ellas, el mayor grupo lo constituían pacientes afectados por MM, seguido de pacientes con cáncer de mama. El género más afectado fue el femenino. El promedio de edad fue de 65,5 años. La mandíbula resultó el hueso más comprometido. En las primeras publicaciones, el pamidronato se relaciona con mayor número de ONM que el zoledronato, sólo o combinado con pamidronato. Sin embargo, parece que se invierte la tendencia en los años siguientes, siendo el zoledronato el principal causante de ONM. Esto puede ser debido a que es un BF de tercera generación, más potente, y a que se ha utilizado cada vez con mayor frecuencia (149).

La introducción de los BFs VO ha conseguido resultados excelentes en el tratamiento de la osteoporosis. Los más empleados son el alendronato (Fosamax®) y el risedronato (Actonel®) y más recientemente el ibandronato. Se estima que más de 190 millones de recetas de BFs VO se dispensan por todo el mundo. La ONM también se ha descrito en pacientes en tratamiento con BFs VO, y aunque el porcentaje es muy pequeño del global de los que toman estos fármacos, la incidencia real es desconocida (149).

Así, Pazianas y cols en 2007 (150), en una revisión de 11 artículos, recogen 26 casos, que en un 80% referían algún antecedente de intervención dental o irritación traumática. Posteriormente Khosla y cols (74), refieren 57 casos, de los 14 artículos valorados por ellos y concluyen que el riesgo de ONM asociada con BF VO es bajo, entre 1/10000 y < 1 caso por cada 100000 pacientes y año de tratamiento.

Marx y cols en 2007 (151), presentan 30 casos consecutivos de ONM por BFs VO y comparan sus características con las producidas por BF IV. Encuentran el 90% de las ONM asociadas al alendronato y el 10% al risedronato, posiblemente porque el alendronato es el más recetado y es tan potente como el pamidronato. La incidencia y la severidad se incrementaban linealmente cuando el fármaco se tomaba más de tres años y un 50% de casos aparecieron espontáneamente, sin antecedentes traumáticos. La localización más frecuente fue la mandíbula, en zona de molares.

Mavrokokki y cols (133), en Australia, de un total de más de 2,5 millones de pacientes tomando BFs VO, encuentra 36 casos de ONM en osteoporosis. Se

estimó una frecuencia entre 0,04% y el 0,01%, aumentando entre 0,09% y el 0,34% en los que tenían exodoncia entre sus antecedentes. Sin embargo, es posible que el incluir casos retrospectivos y no valorados con los mismos criterios, sea lo que haya motivado la mayor prevalencia en su trabajo.

La ONM se ha descrito cuando los BFs 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 HORIZON (52, 112), se constató que el ácido zoledrónico a la dosis que se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis (5 mg. IV anuales) no incrementa el riesgo de ONM, ya que, al final del estudio, se recogieron 2 casos, uno en la rama que recibió el fármaco y otro en la rama que recibió placebo (152).

En la tabla 5, reflejamos algunas publicaciones que describen casos de ONM relacionados con BFs (hemos desestimado las que recogen menos de 10 casos clínicos).

4. CLÍNICA

La ONM asociada a BFs ha sido comparada con la “phossy jaw” o mandíbula fosfórica, una patología descrita a mediados del siglo XIX, principalmente en trabajadores de la industria fosforera, que fueron afectados por una inusual necrosis en los maxilares (153). Estos trastornos también se observaron en trabajadores de la industria de proyectiles y de relojes para hacer esferas luminiscentes (154). Eran trabajadores expuestos a humos calientes que contenían “fósforo blanco”, que por reacciones químicas naturales en el cuerpo humano, se convertía en N-BF y producía una ONM con características clínicas e histopatológicas, muy parecidas a la que hoy se han asociado al uso de BFs (155). Fue una epidemia entre 1858 y 1906, cuando cambiaron las medidas de protección laboral, por eso, algunos consideran a las ONM por BFs, la segunda epidemia de phossy jaw (20).

La ONM por BFs presenta una serie de manifestaciones clínicas muy características, que la hacen fácilmente reconocible, siendo las pruebas

complementarias una ayuda, pero no esenciales para su diagnóstico (18, 150, 151).

En los protocolos y consensos sobre ONM se acepta que el criterio para diagnosticar esta lesión, es la presencia de una exposición ósea maxilar o mandibular con hueso necrótico. Sin embargo, hay algunos casos en los que antes de producirse esta exposición, el paciente tiene supuración a través de alguna fístula oral en el proceso alveolar, acompañado o no de dolor (4, 19, 143), o bien, se inicia como una falta de cicatrización (156).

A veces el comienzo es inespecífico; el paciente nota ciertas molestias alrededor de algún diente o simplemente una úlcera en la mucosa, con mayor o menor grado de dolor e inflamación (62, 157).

Los principales signos clínicos y síntomas son: dolor, áreas de exposición de hueso necrótico, movilidad de diente, eritema, inflamación de la mucosa, úlceras, abscesos, fístulas a piel, comunicaciones con senos maxilares, e incluso aunque poco frecuente, fracturas mandibulares (156, 158).

La exposición ósea suele tener un diámetro entre 0,5-2 cm, y es frecuente, que haya varias zonas expuestas, de forma simultánea, en un mismo paciente (143).

Se han propuesto diversas clasificaciones clínicas, que sirven para el estadiaje y orientación del tratamiento de la ONM (76, 157, 159, 160).

La AAOMS ha descrito los siguientes estadios clínicos de la ONM (76):

- | | |
|-------------|---|
| Estadio I | Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección. |
| Estadio II | Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor y signos evidentes de infección. |
| Estadio 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. |

Algunos autores (160-163), han sugerido la necesidad de incluir en las primeras etapas a pacientes sin hueso expuesto.

Así, Bagán (160) distingue en la ONM asociada a BFs:

- Estadio I Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico. Ambos serían asintomáticos (Figura 7).
- Estadio II Ila. Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña fístula oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas: Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa (Figura 8).
- I Ib. Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña fístula oral sin exposición de hueso necrótico, 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.
- Estadio III Exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior (Figura 9).

Las últimas publicaciones (35, 161, 164), incluyen un Estadio 0 para pacientes sin evidencias clínicas, ni exposición ósea, pero con síntomas inespecíficos o hallazgos clínicos o radiológicos sospechosos de ONM, que requieren un seguimiento cercano cada 1-2 meses, para documentar la evolución de la enfermedad hacia ONM o a otras patologías, y así, reducir la posibilidad de sobre-diagnóstico de las infecciones odontogénicas simples.

También se han descrito casos de parestesia de la rama mandibular del V par, o incluso anestesia total si la afectación de las lesiones necróticas llega hasta el conducto dentario inferior (165).

En relación a la localización, ésta es mucho más frecuente en mandíbula, sobre todo en áreas de molares (136, 148, 151, 159, 166).

En la tabla 6, se describen las principales diferencias en la clínica entre la ONM por BFs IV y VO.

Tabla 6.Principales diferencias entre ONM por BFs VO e IV (162).

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

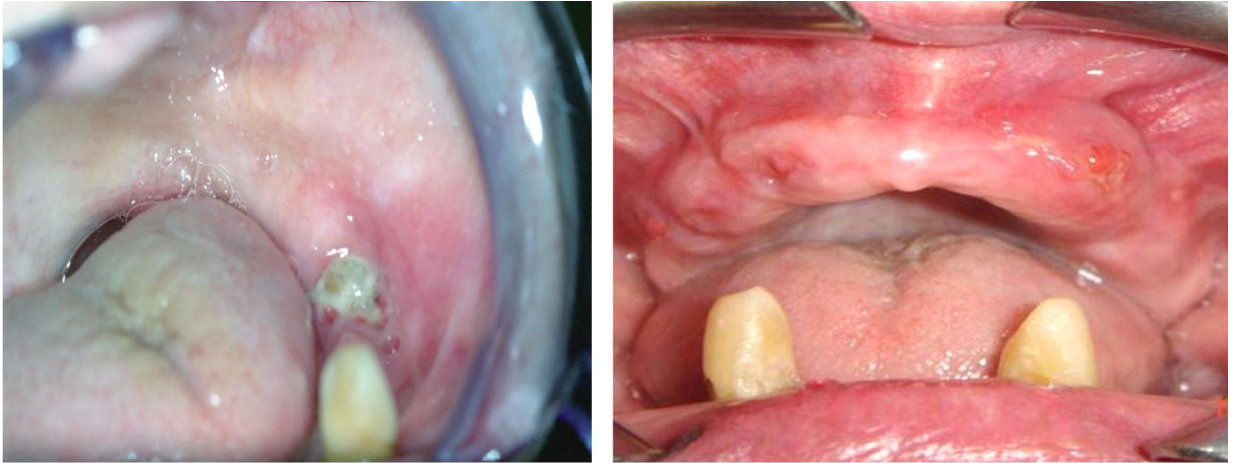


Figura 7: Estadio I. Exposición ósea con hueso necrótico o ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico. Ambos serían asintomáticos.



Figura 8: Estadio II. Fístula oral con o sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas.



Figura 9: Estadio III. Exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor, infección y fístula extraoral.

5. 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 aquélla que mejor se adapte a nuestras circunstancias clínicas (126).

El panel de expertos de la ASBMR (74) recomienda diferenciar entre caso confirmado y caso sospechoso.

El caso confirmado se define como un área de hueso expuesto en la región máxilofacial, que no cura después de 8 semanas tras la identificación por facultativo, en un paciente en tratamiento con BFs 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 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 ONM (151).

En un estudio publicado por Marx y cols (151), determinaron que podía utilizarse el **marcador bioquímico** de remodelado óseo “telopéptido C-terminal del colágeno de tipo I” en suero (sCTX), en sangre y en ayunas, como test predictivo para valorar el riesgo de ONM en individuos que toman BFs y observaron, que existía una correlación entre sus niveles y la duración del uso de los BF VO. Por ello sugerían, que un incremento en los valores de sCTX indicaría una recuperación del remodelado óseo, con aumento de los valores, si se eliminaba el BF VO. 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 de sCTX 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 sCTX 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 con valores de sCTX 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 (74, 126, 167-172).

Pruebas Diagnósticas:

1. Estudio histopatológico

Como señalamos anteriormente, con sólo la clínica es suficiente para establecer el diagnóstico de ONM; sin embargo, en los casos que puedan surgir dudas diagnósticas con metástasis es aconsejable realizar una **biopsia**.

En la ONM, el resultado de osteomielitis crónica con zonas de secuestro y frecuente infección por *Actinomyces*, nos ayudará a establecer el diagnóstico (156).

Muchas lesiones aparecen tras estudio microbiológico contaminadas con *Actinomyces israelii* (92, 94, 125, 127), pero hay que tener en cuenta, que esta bacteria coloniza habitualmente la cavidad oral (62).

Aunque histológicamente, la necrosis es parecida a la que se observa en la osteorradionecrosis, la de los BFs alterna zonas muertas con nidos residuales de hueso vital. Existe infiltrado inflamatorio y fibrosis en los espacios medulares en ambos casos. En cuanto a la obliteración de vasos sanguíneos, es mayor en la osteorradionecrosis (92, 173).

También se observa una transformación pseudoepiteliomatosa en el lugar del hueso necrótico (92).

2. Cultivo y antibiograma

Los pacientes con ONM, normalmente requieren tratamientos prolongados con antibióticos, por lo que es de gran utilidad, realizar cultivo y antibiograma de la zona expuesta, para conocer el espectro bacteriano existente y la sensibilidad de estos microorganismos a los diferentes antibióticos disponibles (156).

3. Estudios radiográficos

La ortopantomografía (OP) se debe realizar de forma sistemática en todos los pacientes.

En las fases iniciales la radiología suele ser bastante inespecífica, observándose un ensanchamiento del ligamento periodontal indistinguible de una infección periodontal. Posteriormente aparecen lesiones radiotransparentes mal delimitadas que suele estar inicialmente en el hueso alveolar, con o sin secuestros radiodensos, que pueden acompañarse en algunos casos de fractura mandibular (159).

Treister y cols (174) realizaron una revisión retrospectiva en 39 pacientes con ONM, analizando el grado de correlación entre la clínica, y los signos radiográficos en OP. Los hallazgos de esclerosis focal e irregularidades de la superficie se correlacionaban con los sitios clínicos de ONM.

Takaishi y cols (175) en un estudio con densitometría ósea alveolar computarizada, encontraron un aumento de la DMO del hueso alveolar con referencia a la inminente aparición de ONM.

La gammagrafía ósea se caracteriza por su elevada sensibilidad y baja especificidad, por lo tanto, podría utilizarse como prueba de cribaje para detectar ONM subclínica en pacientes que reciben BFs (176).

La tomografía computarizada (CT) es muy útil para definir las características y el alcance de las lesiones (177), y la resonancia magnética (RM) pueden añadir valor a los hallazgos radiológicos, demostrando el compromiso de tejidos blandos (176).

El SPECT/CT (tomografía computarizada por emisión de fotones únicos/CT) es una técnica híbrida con aplicaciones clínicas potenciales ya establecidas en el campo de la oncología, basada en la ventaja de la obtención de información anátomo-funcional simultánea, que contribuye a mejorar la sensibilidad y la especificidad de las imágenes planares de la medicina nuclear, por lo que, podría tener un valor adicional en el estudio imagenológico de este tipo de pacientes.

Dore y cols (178) han publicado recientemente un estudio, sobre el papel promotor de la fusión SPECT/CT con radiotrazador Tc^{99m} -MDP (metileno difosfonato), para apoyar el diagnóstico de la sospecha clínica de ONM por BFs

en 15 pacientes oncológicos y compararon los resultados con otras herramientas de diagnóstico. Los pacientes fueron evaluados cuidadosamente para excluir otras enfermedades dentales.

La OP mostró inespecífica rarefacción ósea en todos los pacientes, pero no ayudó en el diagnóstico diferencial entre necrosis y metástasis. La CT fue útil en la evaluación de los aspectos del hueso cortical y trabecular. RM fue útil para detectar la participación de los tejidos blandos, pero no la destrucción del hueso cortical.

La fusión SPECT/CT destacó la diferencia metabólica entre la necrosis y áreas de hiperactividad osteoblástica reactiva, en comparación con el hueso normal. Los hallazgos se correlacionaban con los clínicos e histológicos. Estos nuevos sistemas híbridos SPECT/CT pueden ser de valor proporcionando una precisa definición de la extensión de la enfermedad, muy útil, en los abordajes quirúrgicos al identificar el margen entre osteonecrosis y hueso viable (178), y para hacer un diagnóstico diferencial (179).

Aunque, son necesarios otros estudios sobre series más amplias, para definir el impacto clínico de la tecnología híbrida en el tratamiento quirúrgico de la ONM.

En el momento actual, faltan criterios estándar de diagnóstico a través de las imágenes y esto afecta a la toma de decisiones terapéuticas.

7. TRATAMIENTO

Tras establecer el diagnóstico de ONM y valorar sus características clínicas, como el tamaño, localización, inflamación de los tejidos adyacentes, supuración y existencia o no de dolor, hay que seguir una pauta de tratamiento.

Son numerosas las guías de práctica clínica, tanto nacionales (86, 88, 162), como internacionales (74-76, 82, 84, 127, 137, 157, 180, 181), que recogen una clasificación o estadiaje para instaurar el tratamiento oportuno, así como, recomendaciones para prevenirla.

El objetivo del tratamiento debe estar dirigido a eliminar el dolor, controlar la infección de los tejidos blandos y del hueso, y evitar o disminuir la progresión de la necrosis ósea (18, 151, 157).

Realmente es una patología de difícil tratamiento, con una mayor incidencia, en pacientes que suelen tener una calidad de vida previamente limitada por enfermedades oncológicas. Por ello, el tratamiento conservador o mínimamente agresivo parece ser la conducta más recomendable (75).

En todos los pacientes debería iniciarse un tratamiento conservador y en función de la respuesta al tratamiento y la progresión a estadios posteriores se modificará la actitud terapéutica. Así, según los estadios que propone Bagán (88), la propuesta de tratamiento sería (182):

Estadio I Colutorio diario con clorhexidina al 0,12% + seguimiento.

Estadio II IIa. Colutorio diario con clorhexidina al 0,12% + antibioterapia + analgésicos + seguimiento.

IIb. Colutorio diario con clorhexidina al 0,12% + antibioterapia + analgésicos + cirugía con eliminación de la zona de necrosis ósea.

Estadio III Colutorio diario con clorhexidina al 0,12% + antibioterapia + analgésicos + Cirugía amplia con resecciones óseas.

Es importante establecer una estricta higiene oral y recomendar enjuagues con colutorio y/o aplicación de gel de clorhexidina al 0,12% y 0,2%, tres veces al día.

Es aconsejable tomar un cultivo para realizar el antibiograma, antes de iniciar tratamiento antibioterápico, recomendándose el uso de amoxicilina/ácido clavulánico, doxiciclina, o bien azitromicina en el caso de flora habitual, durante como mínimo 15 días (182).

En el caso de ONM por BFs IV, su supresión no muestra beneficios a corto plazo. Como los niveles de BFs en hueso permanecen altos durante años, los riesgos y beneficios de la supresión deben ser valorados por el oncólogo (18, 77). Otros autores aconsejan la supresión de los BFs si aparece ONM, quedando a criterio del clínico su posterior reintroducción, en caso de enfermedad ósea activa, valorando el riesgo/ beneficio (183).

En la ONM por BFs VO la supresión ha sido asociada a una mejoría clínica e incluso a su resolución espontánea, por lo que es aconsejable realizarla, por lo menos durante 6-12 meses (18, 151, 157).

Harper y cols (187) proponen en los casos de ONM asociada a BF VO, la suspensión del BF y el tratamiento durante un periodo máximo de dos años, con dosis bajas (20 mg diarios sc) de teriparatida (hormona paratiroidea humana recombinante (rhPTH) (1-34), que es una hormona anabólica ósea que estimula la regeneración del hueso.

Marx y cols (151) recomiendan la abstención quirúrgica, basando su tratamiento, en el uso prolongado de antibióticos y enjuagues orales con antimicrobianos.

Magapoulos y cols (183), comprobaron que en los paciente a los que se les suprimían los BFs VO durante 6 meses y se trataban quirúrgicamente de manera conservadora, combinando con un tratamiento de antibiótico y enjuagues, presentaban una resolución completa del caso, sin recurrencias; siendo éstas más frecuentes, si no se suspendían los BFs VO, o su retirada era menor a 6 meses. La suspensión exclusiva de los BFs VO, junto con tratamiento médico sin cirugía, solo suponía una estabilización o ligero alivio, pero no la resolución del cuadro. Y el uso exclusivo de antibióticos, suponía la progresión de la enfermedad.

Con el tratamiento quirúrgico existe un alto riesgo de recidiva, pero es difícil mantener a un paciente con tratamientos analgésicos y antibióticos durante periodos prolongados, cuando eliminando la zona necrótica, los síntomas mejoran o desaparecen al menos durante un tiempo (182).

Las lesiones subsidiarias de tratamiento bajo anestesia local serían:

Maxilar: lesiones menores de 2 cm y que no comprometan estructuras anatómicas vecinas (seno maxilar o fosas nasales).

Mandíbula: lesiones menores de 2 cm y que no comprometan la cortical interna en profundidad.

Las modalidades de tratamiento de menor a mayor agresividad son:

- Curetaje: consiste en la remoción de las esquirlas de hueso necrótico que perforan la mucosa que los cubre y favorecen la aparición de erosiones por el roce continuado

- Secuestrectomía: el secuestro óseo es un fragmento necrótico que se encuentra total o parcialmente desprendido del hueso adyacente o circundante. Esta técnica elimina el tejido necrótico desprendido, sin actuar sobre el hueso subyacente, salvo ligero legrado del mismo.
- Desbridamiento: con anestesia local o general en función del tamaño y localización de la lesión. Tras incisión mucosa y despegamiento mucoperióstico, se realiza la remoción del tejido necrótico con pieza de mano, fresa de tungsteno y abundante irrigación hasta llegar a hueso viable, aunque es difícil de establecer el límite de tejido sano. Se cierra la herida con la utilización o no de colgajos mucosos (182).

En pacientes con ONM por BFs y fístulas a nivel cutáneo, planteamos en una publicación reciente (185), la posibilidad de un tratamiento conservador mediante la realización de curas locales. En estos pacientes, junto a la administración de antibioterapia por vía general y colutorios antisépticos, según las recomendaciones de los comités de expertos (74-78) (86), hemos añadido a la estrategia de tratamiento, la irrigación con antibiótico (ciprofloxacino) y la aplicación local de un hidrogel (Nu-Gel®), obteniendo como resultado, la desaparición del dolor y de la fistulización, muy útil para la mejoría de lesiones, hasta poder realizarles un tratamiento definitivo.

Adornato y cols (186, 187) proponen una modalidad de tratamiento alternativo para las ONM refractarias al tratamiento con antibióticos, enjuagues y desbridamientos locales menores. Consistente en una combinación de resección marginal limitada al hueso alveolar y concentrado de plaquetas enriquecido con factores de crecimiento (PDGFs), con resultados favorables, incluyendo la cicatrización completa en la mayoría de los pacientes.

Vescovi (188) presentó como opción terapéutica la cirugía con láser (YAG (2.940 nm) láser, 1.25 W, 15 Hz, 5 aplicaciones de 1 minuto), considerándola válida y más eficaz en las primeras etapas, que una terapia sólo medicamentosa.

Engroff y cols (189) presentaron la completa resolución de un caso, tratado con desbridamiento y transferencia de tejido libre.

El tratamiento quirúrgico de las lesiones avanzadas de ONM (estadio III) está siendo bastante discutido. Algunos autores (190) describen empeoramiento de la exposición ósea y otros lo desaconsejan inicialmente a favor de un tratamiento más conservador (151).

Varios autores (191, 192) publican sus experiencias en tratamientos con cirugías óseas más extensas con alta tasa de éxito.

La respuesta al tratamiento quirúrgico radical es menos predecible que en otros casos de necrosis ósea, como en la radioterapia o en la osteomielitis (76). El objetivo es erradicar el tejido necrótico hasta hueso viable, límite que se aprecie bien macroscópicamente. El tratamiento consiste en una resección segmentaria ósea o una ostectomía marginal dependiendo de la extensión de la ONM (182). La reconstrucción con placa de titanio del defecto óseo parece ser válida, pero no se conocen los efectos a largo plazo de estos materiales en áreas afectadas por BFs, ni los efectos de la reconstrucción con injertos de hueso vascularizado o no, porque se desconoce si el hueso donante puede desarrollar necrosis en el receptor (76).

Abu-Id y cols (193), sobre 78 pacientes tratados con antibióticos, realizaron tratamiento quirúrgico convencional en 54 pacientes (69,2%). En 22 (28,2%) fue necesario un tratamiento quirúrgico más radical, en 4 de ellos una resección segmentaria con reconstrucción con placas de titanio, en 18 una resección marginal y en uno se realizó un injerto de cresta ilíaca para la reconstrucción. El tratamiento resultó efectivo en 19 de los 22 pacientes. Estos autores recomiendan, que la resección sea completa hasta hueso viable y se realice un cierre hermético de los tejidos blandos de alrededor.

La efectividad de la terapia con oxígeno hiperbárico no está muy clara, ni demostrada hasta el momento (76, 193), algunos autores, consideran que no es efectiva en limitar la progresión de este proceso (4, 71, 77, 78, 145, 159, 165), aunque se ha descrito algún caso, de desaparición del dolor con el uso de oxígeno hiperbárico asociado a antibióticos (194).

Petrucchi (195) aportó buenos resultados combinando ozonoterapia, con antibióticos y cirugía, aunque, sobre una pequeña muestra de pacientes con MM y ONM.

7. PREVENCIÓN

La importancia de las medidas de prevención ha sido muy destacada (87, 158, 196, 197). Un estudio prospectivo (198), mostró una disminución el riesgo de ONM, después de la aplicación de procedimientos dentales preventivos, y fue apoyado por otro (199), que encontró una reducción significativa en la incidencia de ONM, tras un programa preventivo dental.

Corso y cols (200), publican una disminución del riesgo de ONM, cuando se reduce la frecuencia de administración de los BFs, en pacientes con mieloma múltiple.

La Academia Americana de Medicina Oral (AAMO) (78), la AAOMS (164), la ADA (82), la ASBMR (74) y la CAOMS (84) concluyen, que las medidas de prevención son el mejor enfoque ante esta patología, y que la coordinación de la atención médica y dental es importante, para prevenir el desarrollo de ONM y promover la salud oral de estos enfermos.

Para hacer recomendaciones preventivas hay que diferenciar tres grupos de pacientes según Hansen y cols (92) (Tabla 7).

Tabla 7. Medidas preventivas para pacientes tratados con BFs (92).

Pacientes	Tratamientos (medidas preventivas)
Grupo 1: los que van a comenzar el tratamiento con BFs.	Tratar infecciones orales activas, cordales impactados, eliminar dientes no restaurables y los periodontalmente muy comprometidos. Visitas odontológicas/ 6 meses. 2 tartrectomías/año. Endodoncias y restauración de caries
Grupo 2: pacientes sin ONM en tratamiento con BFs	< 3 meses de terapia= tratamiento que grupo 1 > 3 meses de terapia: evitar procedimientos quirúrgicos (endodoncias, raspajes y desbridamientos). Dar antibióticos sistémicos. Exodoncias suaves con poca manipulación ósea y seguimiento hasta curación.
Grupo 3: Pacientes con ONM.	= que grupo 2 con > 3 meses de terapia. Diagnóstico con TC. Extirpación de hueso necrótico con mínimo trauma. Clorhexidina 0,12%, o enjuagues de H ₂ O ₂ . Antibióticos en monoterapia o combinada. Analgésicos. Rebase blando de prótesis. Discontinuar el tratamiento con BFs hasta mejoría.

A nivel nacional, se han publicado algunos documentos de consenso, promovidos por el prof. Bagán (86-88) y otros por diferentes sociedades como la SECOM (85). Bagán y cols (88) publicaron un protocolo para los pacientes que van a iniciar un tratamiento con BF IV y realizaron una serie de recomendaciones preventivas diferenciando entre BFs VO o IV (86-88, 201):

ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON BFS

Si los pacientes **van a recibir BFs VO**, no requieren ninguna medida especial de prevención previa a su administración, sólo revisiones periódicas de su salud buco-dental.

Si los pacientes **van a recibir BFs IV**, si deben realizar un protocolo estandarizado de revisión buco-dental y por la necesidad de coordinar la

información entre estomatólogo/odontólogo/cirujano máxilofacial que van a revisar la cavidad oral, con la información del oncólogo/hematólogo/urólogo/etc. que van a tratar la neoplasia del paciente, se han realizado unas **hojas de revisión bucal y de derivación** que constan de tres copias: una para el especialista que trata la patología primaria, otra para el especialista que realiza la revisión bucal y una última para el especialista que realiza los tratamientos bucales que fueran necesarios.

Los objetivos que se pretenden con el documento de revisión bucal son: facilitar la recogida de los datos necesarios para la evaluación del paciente; unificar las revisiones e informes y unificar las recomendaciones del tratamiento odontológico más adecuado para el paciente.

Las recomendaciones para realizar la revisión son: una exploración dental para detectar posibles focos de infección, tanto ya existentes como potenciales; una exploración periodontal y periimplantaria; identificar posibles factores irritativos, que puedan provocar ulceraciones mucosas con exposición ósea, y exploración de las mucosas. Además, se debe registrar la realización de pruebas diagnósticas complementarias, como ortopantomografías o radiografías periapicales.

Los objetivos del documento de derivación de pacientes son: informar del resultado de la revisión efectuada, de los tratamientos recomendados y registrar el tratamiento realizado finalmente. Si requiere tratamiento quirúrgico, el oncólogo deberá decidir, si es posible, retrasar el inicio de la administración hasta el cierre de la herida, que según Ruggiero y cols (157) recomiendan que sea de 4 a 6 semanas.

Habrà que realizar tratamiento conservador siempre que sea posible, y ante la necesidad de tratamiento quirúrgico, el paciente deberá firmar previamente, un consentimiento informado escrito, especificando que se le ha informado de esta posible complicación.

DURANTE EL TRATAMIENTO CON BFS y con el nivel de evidencia disponible actualmente, las recomendaciones son (162):

Si los pacientes toman **BFs VO**:

Con menos de tres años de tratamiento y sin factores de riesgo:

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

Con menos de tres años de tratamiento, con factores de riesgo
(administración concomitante de corticoides, edad por encima de los 70 años):

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

Con más de tres años de tratamiento, con o sin factores de riesgo:

1. Las mismas recomendaciones que en el grupo precedente.

Recientemente el doctor Sosa (126) ha coordinado un consenso de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), con otras sociedades relacionadas con el metabolismo mineral óseo. Este panel de expertos considera, que no hay evidencia científica sólida que avale la utilización del sCTX como marcador de riesgo de ONM, y han elaborado un algoritmo para el manejo de los pacientes que reciben BFs a dosis de osteoporosis, en el cual, utilizan la edad >70 años, la presencia de fracturas previas y el T-score, para valorar si procede suspender el BF, ante un paciente con necesidad de cirugía dento alveolar (Figura 10).

La densitometría ósea (DXA) es una prueba para determinar la densidad mineral ósea. El estudio de las densitometrías a lo largo de un periodo de tiempo determinado, permite estudiar la evolución de la pérdida de calcio, elaborar un pronóstico y por lo tanto, hallar el umbral de fractura, permitiendo los tratamientos preventivos correspondientes. Los resultados generalmente se expresan en dos medidas, el T-score y el Z-score. Los escores indican la cantidad de densidad mineral del hueso variando del promedio. Resultados negativos indican menor densidad ósea, y positivo mayor.

El **T-score** es una comparación de la densidad promedio mineral del hueso (DPH) del paciente, con el de una persona sana de 30 años del mismo sexo y etnia. Ese valor es usado en hombres y mujeres postmenopáusicas de más de 50 años, ya que hace mejor predicción del riesgo de futuras fracturas.

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son (202):

Normal es un T-score de -1,0 o mayor

Osteopenia se define como -1,0 y mayor que -2,5

Osteoporosis se define como -2,5 o menor, significando una densidad ósea que es dos y medio las desviaciones estándar por debajo de la media de una mujer de 30 años.

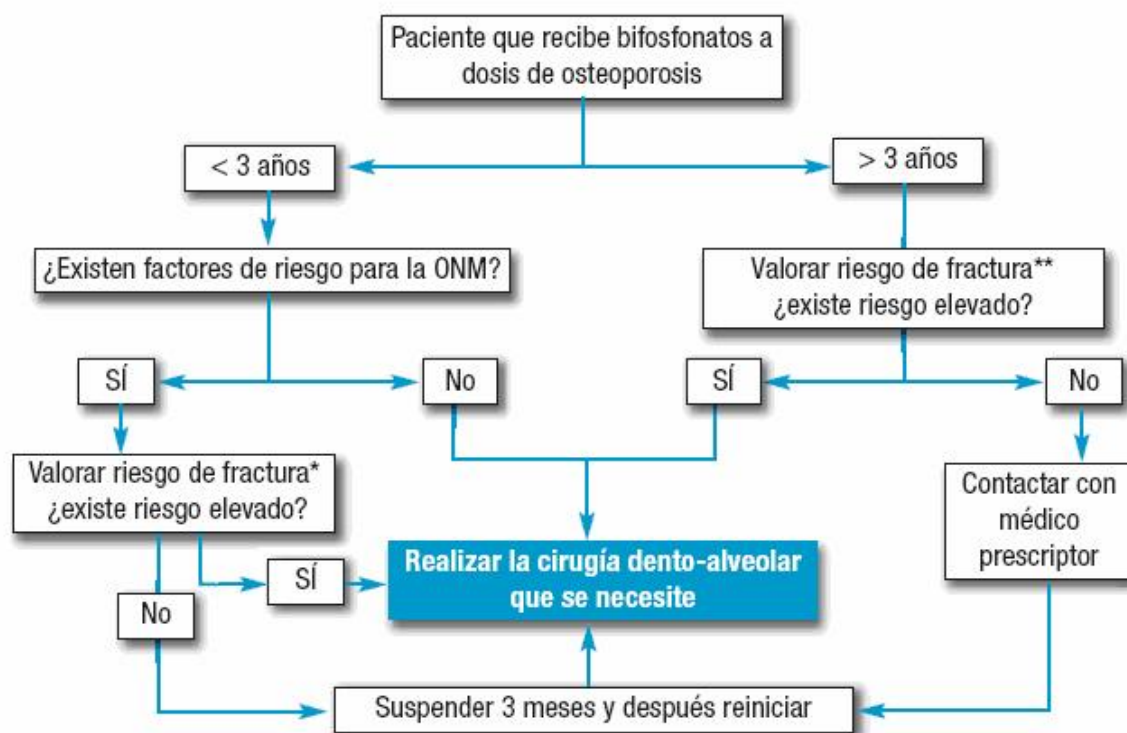
El **Z-score** es el número de desviaciones estándar de un paciente con DPH diferente del promedio de DPH por su edad, sexo, etnia. Este valor es usado en mujeres premenopáusicas, hombres con menos de 50 años, y en niños.

El panel (126), considera que en los pacientes que están tomando BFs a dosis para el tratamiento de osteoporosis, durante menos de tres años y no tengan

factores de riesgo sobreañadidos, no hay que cambiar ni demorar la cirugía, si ésta es necesaria. Pero en los pacientes que también están con corticoterapia, se debería valorar suspender el BF al menos 3 meses antes de la cirugía oral, excepto si el riesgo de fractura es alto (edad >70 años, presencia de fractura previa, densitometría con T-score <-2,0), en cuyo caso no se debe suspender. Si se ha suspendido el BF, el tratamiento debe reinstaurarse en cuanto se produzca la cicatrización.

En los pacientes que estén tomando BFs durante más de tres años, 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 es alto (edad >70 años, presencia de fracturas previas, T-score < -3,0), en cuyo caso no se debe suspender.

Figura 10. Algoritmo para el manejo de los pacientes en tratamiento con BFs VO y que precisan una intervención dental (126).



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

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

Si los pacientes están en tratamiento con **BFs IV**:

Se recomienda realizar la revisión de la cavidad oral cada seis meses con carácter general, y en pacientes con muchas caries o enfermedad periodontal activa se acortará dicho periodo. La sistemática de las revisiones es la misma que se ha expuesto para los pacientes antes de recibir el tratamiento, aunque la exploración de la mucosa oral, debe ser aún más minuciosa en algunas zonas de más riesgo: procesos alveolares superior e inferior, paladar duro, encía vestibular superior, cara lingual de la mandíbula y encía vestibular inferior.

Las necesidades de tratamiento odontológico de estos pacientes deben ser atendidas teniendo en consideración, que determinados procedimientos son aceptados (detartraje, obturaciones, endodoncias, reconstrucciones, tallados y puentes), otros necesitan la aplicación de medidas específicas de prevención antes y después de ser realizados (raspado y alisado), y que otros están contraindicados (cirugía periodontal, implantes, exodoncia, ortodoncia) (71, 201).

Existe alguna referencia en la literatura de casos aislados de ONM que se asocian con tratamiento endodóncico (203).

La prótesis removible, tanto mucosoportada como dentomucosoportada, no está contraindicada, pero se debe tener gran cuidado en evitar úlceras por roce; en caso de aparición, la prótesis debe ser retirada y el paciente se revisa a los 7-10 días. La ausencia de curación o la evidencia de hueso necrótico expuesto, obligan a remitir al paciente a un centro de referencia para el diagnóstico, control y tratamiento de la enfermedad.

Los implantes osteointegrados están contraindicados en estos pacientes (134, 204, 205). El tratamiento ortodóncico no está recomendado por la importancia de su patología de base y por la elevada inhibición osteoclástica que inducen los BFs IV, lo que limita la reabsorción ósea necesaria para el movimiento dental (201, 206).

Las diferentes guías para el manejo de estos pacientes coinciden en que se debe evitar las exodoncias siempre que sea posible, sin embargo, hay situaciones en las que es inevitable (restos radiculares sintomáticos, dientes incluidos o impactados sintomáticos, enfermedad periodontal avanzada con movilidad dental) (201).

Previo a cualquier intervención, el paciente ha de ser bien informado sobre qué es la ONM, los riesgos como desencadenante del proceso que conlleva la exodoncia o cirugía que se va a realizar, las complicaciones que pueden aparecer y el posible tratamiento de las mismas. Todo ello recogido en un consentimiento informado que el paciente habrá leído y firmado (86, 87).

Se debe administrar profilaxis antibiótica previa y posterior a la exodoncia con amoxicilina/clavulánico 875/125 mg cada 8 horas, desde 2 días antes hasta 10 días después. En casos de alergia se puede sustituir por levofloxacino 500 mg cada 12 horas, doxiciclina 100 mg cada 24 horas ó azitromicina 500 mg cada 24 horas. Se hará enjuagues con colutorio de clorhexidina (CHX) al 0,12% dos veces al día durante 15 días. Se deben programar revisiones a los 7-10 días y al mes y medio para comprobar la reepitelización completa del lecho quirúrgico (86, 87, 201).

En las fichas técnicas de Zometa® (ácido zoledrónico) y Aredia® (pamidronato disódico) se encuentran las siguientes recomendaciones: los pacientes con cáncer deben someterse a una revisión dental antes de iniciar el tratamiento con BF IV. Evitar intervenciones dentales invasivas mientras estén recibiendo el tratamiento, ya que, en pacientes que desarrollen una ONM durante el tratamiento con BFs, la cirugía dental puede exacerbar esta situación. En el caso de pacientes que requieran intervenciones dentales, no existen datos disponibles que sugieran que la interrupción del tratamiento reduzca el riesgo de ONM.

Actualmente, existe evidencia de la utilidad de la administración de BFs IV en pacientes con procesos malignos durante dos años (47). A partir de esa fecha, las recomendaciones de los expertos son controvertidas (39, 86-88).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL TEMA

En los últimos años se ha descrito una entidad clínica poco frecuente, asociada a la terapia con bisfosfonatos (BFs), que no había sido detectada en los ensayos clínicos previos: la osteonecrosis de los maxilares (ONM).

A partir del año 2003 se comenzaron a publicar casos de ONM relacionada con el uso de BFs IV, fundamentalmente en pacientes con neoplasias avanzadas y metástasis óseas secundarias.

La mayoría de las publicaciones sobre la incidencia de ONM se basan en estudios retrospectivos con un limitado número en el tamaño de las muestras. Las estimaciones acumulativas de la incidencia de ONM varían entre 0,8-12% en relación con los BFs IV. Esta incidencia puede cambiar con la mejora del diagnóstico de la enfermedad, duración de la exposición y seguimiento de los casos (10, 86, 87).

La eficacia clínica de los BFs VO para el tratamiento de osteoporosis/osteopenia está bien establecida, y esto se refleja en el hecho de que más de 190 millones de prescripciones para este fármaco han sido recetados en todo el mundo (156).

También se han descrito casos de ONM en relación con BFs VO. Basándonos en los datos publicados, el riesgo de ONM es bajo, entre 1/10.000 y < 1/100.000 pacientes por año de tratamiento (74). Aunque es posible, que existan casos que no han sido informados y por lo tanto no confirmados.

Es evidente, que el riesgo de ONM en pacientes que toman BFs IV es significativamente mayor que los que toman este medicamento por VO. Sin embargo, la incidencia real se desconoce, y debido al gran número de pacientes recibiendo BFs VO y a su efecto acumulativo en el hueso, es probable que estas cifras puedan cambiar en los próximos años (88).

El manejo de estos pacientes es realmente dificultoso, porque no se ha encontrado un tratamiento efectivo definitivo. El tratamiento quirúrgico de la ONM es discutido por algunos autores (151), que lo desaconsejan a favor de un tratamiento más conservador.

Hemos revisado y valorado todos los casos de ONM que existen hasta la fecha (diciembre 2009), en el Servicio de Estomatología, Cirugía Oral y Máxilofacial del

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, en relación con los BFs.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Al ser una enfermedad de reciente aparición, la comunidad científica tiene un gran desconocimiento de la etiopatogenia, curso clínico y tratamientos adecuados. En este estudio intentamos averiguar: las circunstancias y en qué pacientes es más posible que aparezca esta complicación; la edad de aparición; qué BF genera más ONM; si es tiempo y dosis dependiente; qué valores densitométricos y analíticos presentan estos pacientes; los posibles beneficios de suspender el BF ante una ONM y la efectividad del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL Y MÉTODO

POBLACIÓN Y MUESTRA

En este estudio hemos llevado a cabo una valoración de todos los pacientes que fueron remitidos al Servicio de Estomatología, Cirugía Oral y Máxilofacial del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, entre marzo de 2007 y diciembre de 2009, con sospecha de ONM en relación con BFs, o por presentar patología dental y tratamiento de larga evolución con BFs. Revisamos 60 pacientes y confirmamos el diagnóstico de ONM en 38 casos, que seleccionamos como muestra de estudio.

La procedencia de estos pacientes fue de los Servicios de Oncología, Hematología, Urología, Unidad Metabólica Ósea y Paliativos del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria y del Servicio de Cuidados Paliativos y Sección de Cirugía Oral y Máxilofacial del Hospital Universitario Dr. Negrín. También de las Unidades Bucodentales de Atención Primaria de Gran Canaria y de gabinetes dentales privados.

Utilizamos como criterios de inclusión, los de la AAOMS (75, 76): 1. Tratamiento actual o previo con BFs; 2. Presencia de hueso necrótico expuesto en la región máxilofacial que persiste más de 8 semanas; y 3. Ausencia de radioterapia en los maxilares. Modificados posteriormente por Bagán en 2008 (160), considerando que la presencia de fístulas, sin exposición de hueso necrótico es un estadio incipiente de ONM.

Se excluyeron a los pacientes con afectación neoplásica de los maxilares.

RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES ANALIZADAS

Datos clínicos y cuestionario.

A todos los pacientes que participaron en nuestro estudio, se les realizó una historia clínica completa y exploración física general. En la misma, se efectuó un especial énfasis en aquellos factores de riesgo, enfermedades y medicación que pudiera tener influencia sobre el metabolismo mineral óseo.

Antes de efectuar el cuestionario de salud general y odontológico, se procedió a realizar una revisión de su historia clínica existente en el archivo del hospital, para comprobar su diagnóstico primario y pruebas realizadas tanto desde el punto de

vista bucal, como oncológico y metabólico-óseo, dependiendo de la procedencia de los pacientes.

Se les citaba en el Servicio de Maxilofacial antes de las 9 h en ayunas, y se les pedía el nombre de los medicamentos que tomaban, los informes médicos, analíticas, y radiografías recientes que tuvieran, así como las prótesis dentales que utilizaban.

El personal de enfermería les hacía la extracción de sangre y la recogida de la muestra de orina. Tras el desayuno, se les realizaba en la Unidad Metabólica Ósea (UMO): la densitometría (DXA) de columna y cadera, los ultrasonidos (QUS) de calcáneo, la medición de talla, peso y envergadura del paciente.

Posteriormente, regresaban al Servicio de Maxilofacial para efectuar el cuestionario diseñado al efecto (ANEXO 1), donde se registraban datos de su historia clínica, odontológica y exploración oral; y si era necesario, se les realizaba un cultivo o biopsia, una ortopantomografía, fotografías y petición de pruebas complementarias (radiografías laterales de columna dorso-lumbar, gammagrafía y/o TC de maxilares).

Por último, se les daban consejos de higiene y hábitos saludables, se les ponía tratamiento médico y si procedía, se les pautaban curas locales diarias u otros tratamientos necesarios, en el servicio de cirugía maxilofacial.

También se les explicaba en qué consistía su patología de ONM si la presentaban, y las recomendaciones a seguir para el tratamiento dental, periodontal o protésico que precisaban.

Variables analizadas:

Pruebas analíticas

En sangre se les valoraba la serie roja, blanca, plaquetar, la velocidad de sedimentación y un estudio básico de coagulación. También se les pedía: parámetros bioquímicos, TSH, Vitamina D (25-hidroxicolecalciferol), proteinograma y marcadores del metabolismo óseo (Tablas 8-11). En muestra de orina (micción aislada) se medían los valores de creatinina, calcio y fósforo.

Tabla 8. Hemograma. Unidades de medida y referencia.

<i>Serie Roja</i>		
<i>Hemoglobina</i>	g/dL	12.0-16.0 / 13.0-18.0
<i>Hematíes</i>	$10^6/\mu\text{l}$	3.70-5.10
<i>Hematocrito</i>	%	36.0-46.0 / 37.0-49.0
<i>VCM</i>	fL	80.0-99.0
<i>HCM</i>	pg	26.00-35.00
<i>CHCM</i>	g/dL	31.0-37.0
<i>ADE</i>	%	11.5-14.5
<i>Serie Blanca</i>		
<i>Leucocitos</i>	$10^3/\mu\text{L}$	4.50-10.80
<i>Neutrófilos</i>	%	40.0-74.0
<i>Linfocitos</i>	%	19.0-48.0
<i>Monocitos</i>	%	3.4-10.0
<i>Eosinófilos</i>	%	0.00-5.00
<i>Basófilos</i>	%	0.0-1.5
<i>Serie plaquetar</i>		
<i>Plaquetas</i>	$10^3/\mu\text{L}$	140.0-400.0
<i>VPM</i>	fL	6.4-11.1
<i>Velocidad de sedimentación</i>		
<i>VSG</i>	mm	4-19

Tabla 9. Hemostasia. Estudio básico de coagulación. Unidades de referencia

<i>Tiempo de Protrombina (TP)</i>	seg	ratio
<i>Índice de Quick</i>	%	80-130

Tabla 10. Bioquímica general. Análisis de suero. Unidades de referencia

<i>BIOQUÍMICA GENERAL</i>	<i>UNIDAD DE MEDIDA</i>	<i>RANGO DE VALORES</i> (Mujer/Hombre)
<i>Glucosa</i>	mg/dL	70-110
<i>urea</i>	mg/dL	10.0-50.0
<i>Creatinina</i>	mg/dL	0.60-1.50
<i>Ácido úrico</i>	mg/dL	2.6-7.2
<i>Proteínas totales</i>	g/dL	6.4-8.4
<i>Colesterol total</i>	mg/dL	120-250
<i>Colesterol HDL</i>	mg/dL	45.0-75.0
<i>Colesterol no-HDL</i>	mg/dL	0.0-185.0
<i>Colesterol LDL</i>	mg/dL	0.0-155.0
<i>Triglicéridos</i>	mg/dL	30.0-200.0
<i>Sodio</i>	mM/L	135-145
<i>Potasio</i>	mM/L	3.5-5.1
<i>Calcio total</i>	mg/dL	8.5-10.5
<i>Fósforo</i>	mg/dL	2.5-4.9
<i>GPT (ALT)</i>	U/L	0.0-34.0
<i>GOT (AST)</i>	U/L	5.0-37.0
<i>Gamma GT</i>	U/L	0.0-55.0
<i>Fosfata ácida tartrato resistente.</i>	U/L	0.0-3.3
<i>TSH</i>	mUI/L	0.340-5.600
<i>Vit.D (25-hidroxicolecalciferol)</i>	ng/mL	12.0-54.0

Tabla 11. Metabolismo óseo. Unidades de referencia.

<i>METABOLISMO ÓSEO</i>	<i>UNIDAD DE MEDIDA</i>	<i>RANGO DE VALORES</i>
<i>Beta-crosslaps</i>	ng/mL	0-0.57 / 0- 0.3 11-43
<i>Osteocalcina</i>	ng/mL	♀ Premenopáusica: 11-43 Postmenopáusica: 15-46
<i>PTH intacta (parathormona)</i>	pg/mL	15-88 ♀ Premenopáusica < 30.1
<i>P1NP</i> (propéptido aminoterminal)	ng/mL	Postmenopáusica < 37.1 ♂ de 51 a 70 años < 36.4

Para los valores de calcio y fósforo urinarios no existen valores de referencia para muestras aisladas. La unidad de medida fue mg/dL.

Aparatología (para la medición de los valores analíticos):

- Hematimetría y Hemostasia:
 - Coulter LH 750/ Beckman Coulter. Test 1 THL
- Bioquímica general:
 - Analizador Olympus Au 2700.CE
- Colesterol LDL: Fórmula Friedewald:
 - $CLDL \text{ (mg/dl)} = C_{total} - CHDL - (CVLDL = TG/S)$
- Proteinograma:
 - Hydrass (casa Sebia): realiza la migración electroforética
 - Hyris 2 (casa Sebia): realiza la lectura densitométrica
- Bioquímica de Orina:
 - Analizador Olympus Au 2700
- TSH:
 - Unicell Dxi 800 (Beckman Coulter)
- Vitamina D3 25-hidroxicolecalciferol:
 - Cobas® E411 (Roche) (desde junio 2009)
 - Liaison (Diasorin) (hasta junio del 2009)
- Beta-crosslaps: (por electroquimioluminiscencia):
 - Cobas® E411 (Roche)
- Osteocalcina: (por electroquimioluminiscencia):
 - Cobas® E411 (Roche)
- PTH (por electroquimioluminiscencia):
 - Unicell Dxi 800 (Beckman Coulter)
- PINP (por electroquimioluminiscencia):
 - Cobas®E 411 (Roche).
- Para corregir el calcio sérico en función de las proteínas totales, se aplicó la fórmula de Parfitt (207):
 - Calcio corregido: $\text{calcio previo} / 0,55 + \text{proteínas totales} / 16$

Exploración Oral :

Se realizó en equipo dental, con buena iluminación, espejo plano y sondas



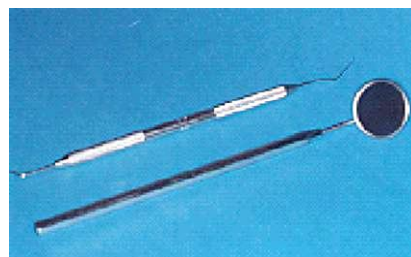
dentales. Para el diagnóstico de caries, la exploración de todos los pacientes fue llevada a cabo por el mismo profesional, para que los criterios fueran uniformes. Se siguieron los criterios tradicionales de diagnóstico de caries (208): se consideró caries cuando la superficie estaba cavitada, si había un punto blanco como evidencia de la desmineralización subsuperficial, o si se apreciaba un reblandecimiento en la zona por penetración o raspado del esmalte con la sonda de exploración.

Desde el punto de vista estadístico, se entiende por caries clínica, una cavidad cuya existencia puede diagnosticarse mediante examen practicado con espejo bucal y sonda. Excluimos deliberadamente por no poder diagnosticarse con absoluta certeza, las fases de caries dental que preceden a la cavitación, así como otras alteraciones semejantes a las primeras fases de caries entre las que figuran: Manchas blancas o crétaceas, manchas discrómicas o rugosas y fosas o fisuras del esmalte, coloreadas y duras, que retienen la sonda, pero no presentan reblandecimiento apreciable del fondo, esmalte socavado, ni soluciones de continuidad en sus paredes.

Se estudió la prevalencia de caries. Para determinar la intensidad utilizamos el índice CAOD que corresponde al promedio por persona, de dientes permanentes careados (C), ausentes a causa de caries (A), u obturados (O).

Aunque tiene limitaciones: C: variaciones del criterio diagnóstico; A: por caries, enfermedad periodontal, protésica, etc.; O: no criterio estandarizado; materiales operatorios modernos que dificultan la exploración (composites, selladores). No se considera el número de dientes en riesgo.

Para el sondaje de los dientes, utilizamos una sonda de exploración fina y afilada, limpiando previamente las superficies oclusales con agua y secándolas con aire a presión. La sonda debía



manejarse con movimiento suave y presión ligera, colocándola perpendicularmente al surco o fisura y deslizándola a lo largo de ella. Si el extremo de la sonda penetra en el fondo, debe observarse si presenta o no resistencia al retirarla, es decir, si queda retenida, lo cual indicaría presencia de caries.

También se les midió:

- Ph salival, con tiras de papel (Macherey-Nagel®).
- Índice gingival (IG). Fue elaborado por Loë y Silness a comienzos de los años 1960 y mide la salud de la encía en las superficies mesial, distal, vestibular y lingual de cada diente, a través de una escala de 0 a 3. Los valores son: 0, encía sana; 1, ligera inflamación sin hemorragia al sondaje; 2, inflamación moderada con hemorragia al sondaje, y 3, inflamación acusada con hemorragia espontánea. Pueden utilizarse dientes índice, como por ejemplo los dientes índices de Ramfjörd (16,21,24,36,41,44). El IG se obtiene sumando todas las puntuaciones y dividiendo por el número de superficies observadas (209).
- Índice de práctica de higiene del paciente (PHP). Mide la capacidad de un individuo para eliminar placa bacteriana y tiene más bien fines clínicos que epidemiológicos. Para su cálculo, se divide el diente en 4 superficies (mesial, distal, vestibular y lingual) y se anota la presencia o no de placa previamente teñida con solución reveladora. Al final, se cuenta el número de superficies libres de placa, se divide por el total de superficies existentes y se multiplica por 100 (209).

Medición de la densidad mineral ósea (DMO)

La DMO se midió en columna lumbar y en la extremidad proximal de fémur con un densitómetro Hologic QDR 4500 Discovery®, Hologic Inc®, Waltham, USA. Todas las mediciones fueron efectuadas por el mismo técnico por lo que no existen variaciones interobservador. El coeficiente de variación en nuestro centro es del $0.75 \pm 0.16\%$ con un rango que oscila entre 0.6-1.13% (210). Los valores de T-score fueron calculados a partir de los valores de normalidad previamente establecidos para la población española (211) y fueron obtenidos por la fórmula:

T-score= (valor observado en el paciente- valor teórico del pico de masa ósea)/ desviación típica del pico de masa ósea.

También se estimaron los parámetros ultrasonográficos: velocidad del sonido (SOS), atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA), su derivado (QUI) en el calcáneo. Para ello, utilizamos un ultrasonógrafo de calcáneo Sahara^(R), Hologic^(R). Las determinaciones se realizaron en el calcáneo del pie dominante. Como valores de referencia de normalidad, para el cálculo del T-score, del BUA, SOS y QUI, se utilizaron los obtenidos por el grupo de trabajo en ultrasonidos y metabolismo mineral de la SEIOMM, el grupo GIUMO (212).

Radiología

Todos los pacientes del estudio fueron sometidos a radiografías panorámicas para estudio o control de las lesiones en boca. La aparatología usada se encuentra en el Servicio de Cirugía Máxilofacial y Estomatología del Hospital Universitario Insular y sus características son las siguientes:

- Aparatología digital casa SATELEC X-mind panoD+
- Software DIGORA DfW 2.5 R1(Windows)

A todos los pacientes se les realizó una Radiografía lateral de columna dorsal y lumbar, centrada en D7. Para establecer la existencia de fractura vertebral, se aplicaron los criterios de Genant (213).

Fotografías

Para las fotografías de las lesiones se utilizó el Kit Olympus Médico-Dental:

- Cuerpo Réflex E- 510
- Objetivo Zuiko Digital 50 mm f/2
- Juego de Flash anular SFR-11 con FC-1 y RF-11
- Anillo adaptador del flash FR-1 para Macro 50 mm

Tratamiento conservador de las lesiones de ONM

En el tratamiento de algunos pacientes, junto a la administración de antibioterapia por vía general y colutorios antisépticos, según las recomendaciones de los comités de expertos (74-78, 86), añadimos a la estrategia de tratamiento, la

irrigación con antibiótico (ciprofloxacino) y la aplicación local de un hidrogel (**Nu-Gel®**), siendo el protocolo de cura (185):

- Lavado de las lesiones con suero fisiológico.
- Irrigación con 4 mililitros de solución para perfusión intravenosa de ciprofloxacino 2 miligramos/mililitro de la casa Normon, que se deja actuar 2-4 minutos aproximadamente
- Aplicación de hidrogel con alginato (Nu-Gel®) directamente dentro de la fístula, con la boquilla aplicador del tubo. El Nu-Gel® es un gel amorfo hidroactivo que contiene alginato sódico, el cual, está indicado para el desbridamiento y reducción del exudado de úlceras y para el tratamiento de úlceras crónicas, en todos los estados de cicatrización.



Estas curas se realizaron diariamente hasta la mejoría de sintomatología del paciente, o hasta conseguir el cierre de las fístulas orales y cutáneas. En ocasiones, se pautaba tres veces por semana e incluso una vez por semana por condicionante del paciente,

como lugar de residencia lejos del complejo hospitalario, o gran dificultad para el desplazamiento, en tal caso, las curas diarias fueron realizadas por un familiar del paciente, con revisiones semanales en el servicio para comprobar la evolución.

En ocho pacientes añadimos en la estrategia de tratamiento quirúrgico local, el uso de **concentrado autólogo de plaquetas (APC⁺)**, enriquecido con factores de crecimiento con el sistema SmartPREP 2 de Harvest®, que produce niveles aumentados de plaquetas viables 4 veces o más por encima de los basales, con el fin de acelerar la curación de la herida.

Este sistema puede mejorar las características de manejabilidad del material de injerto, facilitar la fijación del mismo en la zona quirúrgica y ayudar a optimizar las condiciones de curación. Además ofrece velocidad, rendimiento, resultados fiables y mayor confianza al eliminar la aleatoriedad de los otros sistemas.

En nuestros pacientes se han utilizado los Packs de procedimiento APC-20, que suministran 3 ml de APC⁺.

Figura 11. Material para la aplicación de concentrado autólogo de plaquetas.



El PRP se obtiene de la propia sangre del paciente, a través de un proceso de activación de un concentrado de plaquetas enriquecido. Tras la extracción de 20 c.c de sangre, ésta se centrifuga, separando así los tres componentes sanguíneos, capa de eritrocitos, plasma rico en plaquetas y plasma pobre en plaquetas.

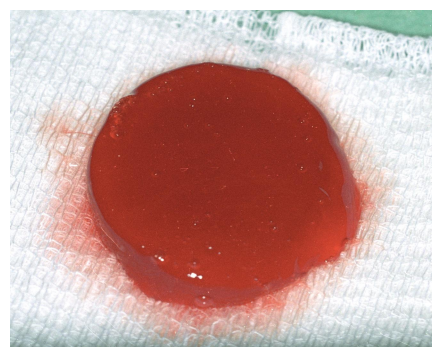




Para la activación hay que mezclar la trombina autóloga con el plasma en una relación 1:3 (por cada 3 ml de plasma, se añade 1 ml de trombina).

El disco de fibrina rico en plaquetas tiene una consistencia de gel que facilita su colocación.

Este PRP tiene el 100% de las plaquetas presentes en el volumen de sangre centrifugada, fibronectina, fibrina (osteoconductora) y la totalidad de los leucocitos (acción antimicrobiana local).



El uso de plasma rico en factores de crecimiento reduce a la mitad los tiempos de cicatrización, regeneración y el posoperatorio mejora de manera notable.

Al ser un material extraído de la sangre del propio individuo, no tiene efecto antigénico, por lo que se descartan fenómenos de rechazo, alergia o reacción de cuerpo extraño. Puede estar contraindicado en pacientes con desordenes asociados con la función plaquetaria.

Si el paciente toma aspirina o antiagregantes plaquetarios debe suspenderlos tres días antes de la cirugía.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio observacional.

La recogida de información se realizó de forma prospectiva, mediante la entrevista y exploración clínica previa a la realización de pruebas complementarias y revisión de sus historias médicas.

Los datos fueron incluidos en una hoja de cálculo Microsoft Excel[®] desde donde fueron importados al programa estadístico SPSS[®] (Statistical Packaged for the Social Sciences) para Windows, versión 17, para lo cual contamos con las oportunas licencias de uso.

En cada uno de los grupos de estudio, las variables categóricas se resumieron mediante porcentajes y las numéricas en medias, desviaciones típicas e intervalos de confianza al 95%. Para comparar medias para tres grupos independientes se aplicó el test de comparaciones múltiples SNK. Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0,05.

RESULTADOS

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Hemos incluido en nuestro estudio a un total de 38 pacientes, siendo 13 varones (34 %) y 25 mujeres (66%) (Figura 12).

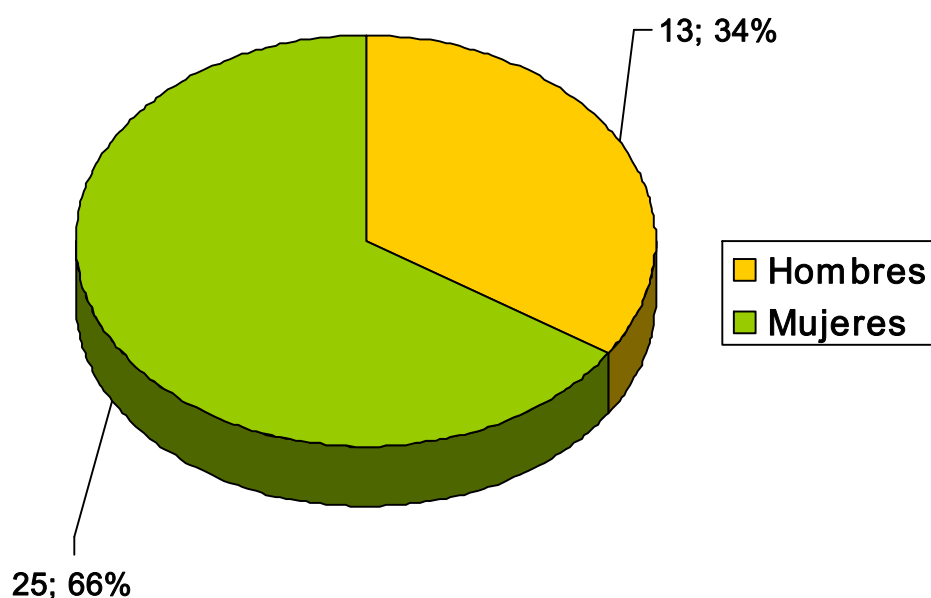


Figura 12. Distribución de los pacientes por sexo.

En la **tabla 12** se muestran las características basales antropométricas de la muestra estudiada en general y por sexo.

En la **tabla 13** se recogen los datos de la historia ginecológica de las mujeres de la muestra. En nuestra serie, todas las mujeres eran posmenopáusicas.

En la **tabla 14** se muestra la enfermedad de base que presentaban los pacientes. De los 38 casos, 31,5% tenían cáncer de mama, 26,3% mieloma múltiple (MM), 7,8% cáncer de próstata, 7,8% cáncer de recto, 2,6% cáncer de pulmón, 2,6% presentaban cáncer de próstata y MM, y otro 2,6% cáncer de próstata y cáncer renal, 13,1% tenían osteoporosis y 5,2% artritis reumatoide.

En la **tabla 15** se recoge la distribución de factores de riesgo, hábitos y estilo de vida separados por sexo.

Un 21% de muestra tenía hábito de fumar, con un promedio de 15 cigarros/día (4-30), durante 28 años de media (20-43 años) y un 26,3% eran exfumadores. La ingesta habitual de alcohol no se encontró en ningún caso. El 55,2% de los pacientes tomaban suplementos de calcio, con o sin vitamina D.

En la **tabla 16** se recogen las enfermedades concomitantes que encontramos, separándolas por sexo y por enfermedad de base (unificando en un grupo las neoplasias, en otro grupo los pacientes con mieloma múltiple (MM) y en un tercer grupo las osteoporosis junto con las artritis reumatoideas).

Un 50% de la muestra tenía hipertensión arterial, estando la mayor incidencia en el grupo de mujeres y de neoplasias.

La afectación cardiológica fue insuficiencia cardiaca en dos casos; cardiopatía isquémica en dos casos y arritmia en un caso. Dos pacientes portaban marcapasos y un paciente tenía bypass aortocoronario.

Esteatosis hepática apareció en dos casos y hepatitis B en uno.

La diabetes afectaba al 36,8% de la muestra, siendo todos los casos de tipo II y la metformina fue el fármaco más utilizado (28,5%).

La insuficiencia renal se encontró en el 15% de los casos.

Dos pacientes presentaron alteración vascular por varices y la afectación tiroidea encontrada fue hipotiroidismo.

En la **tabla 17** se recogen los tratamientos concomitantes que tenían los pacientes, relacionándolos con sexo y patología.

Protectores gástricos tomaban el 76,3% de la muestra, siendo el omeprazol un 48,2%, el pantoprazol un 41,3%, esomeprazol un 3,4% y almagato un 6,9%.

Antiagregantes tomaban el 21% de la muestra y todos los casos eran mujeres. El ácido acetilsalicílico en el 62,5%; clopidogrel en 25% y triflusal en 12,5%.

El acenocumarol (Sintrom®) lo tomaba el 7,8% de la muestra y todos eran varones.

La quimioterapia apareció como antecedente en un 64,5% de los pacientes oncológicos y en el momento de la consulta en el 35,5%. Los fármacos más frecuentes eran el melfalán en el 19,3%; bortezomib en el 19,3%; CEF (ciclofosfamida, epirubicina, 5-fluorouracilo) en el 16,1%; docetaxel en el 16,1%;

metotrexato en el 9,6%; Otros: vincristina, doxorubicina, carmustina, taxol, gemcitabina, capecitabina, ácido folínico, oxaliplatino, utefos-megestrol.

Dos pacientes estaban en tratamiento con Trastuzumab (Herceptin®) y uno con interferon.

Hormonoterapia se encontró en el 51,6% de los pacientes oncológicos, aunque de forma presente estaba en el 29% de los casos. Los fármacos más utilizados fueron bicalutamida (Casodex®) en 12,9% de los hombres y anastrozol (Arimidex®) en 12,9% de las mujeres. Otros: triptorelina (Decapeptyl®), letrozol (Femara®), fulvestrant (Faslodex®), exemestano (Aromasil®) y tamoxifeno (Nolvadex®).

Esteroides habían tomado el 26,3% de la muestra y estaban tomándolo el 39,4% de los pacientes, por lo tanto, un total de 65,7% pacientes, tomó esteroides de forma concomitante a BF. El más utilizado fue la prednisona en el 72% y dexametasona en el 28%.

Los analgésicos que tomaban fueron muy variados, en función del dolor que presentaban por su enfermedad principal: paracetamol (31,5%), ibuprofeno (23,6%), gabapentina (21%), metamizol (18,4%), morfina (18,4%), fentanilo (13%), aceclofenaco (13%), Otros: oxicodona, tramadol, diclofenaco, piroxicam, naproxeno sódico, dexketoprofeno trometamol, estreptoquinasa-estreptodornasa e indometacina.

Tranquilizantes tomaban el 68,4% de la muestra. Los más usados fueron el lorazepam (23%) y el alprazolam (23%). Otros: diazepam, bromazepam y halazepam.

Un 10,5% de los pacientes tomaban tratamiento para la depresión: citalopram, sertralina y paroxetina. Y un 10,5% tratamiento para el insomnio: zolpidem y brotizolam.

En las tablas 18 y 19 se describen los BFs utilizados, separándolos según si la patología de base fue oncológica o no oncológica.

En el 80,6% de los pacientes oncológicos, el primer BF utilizado fue el ácido zoledrónico, en el 12,9% fue el segundo y en el 6,4% fue el tercer BF utilizado.

En los pacientes no oncológicos el BF más utilizado fue el alendronato (85,7%).

El tiempo promedio de duración del tratamiento sólo con ácido zoledrónico fue de 24,5 meses (9-51 meses) y con alendronato fue de 88,8 meses (32-176 meses).

La dosis total recibida por los pacientes en tratamiento sólo con ácido zoledrónico fue como promedio de 102,7 mg (36-204 mg), mientras que, los que recibieron sólo alendronato tomaron como media 25.428,3 mg (8.960- 51.970 mg), (**tablas 20 y 21**).

Los pacientes que estuvieron en tratamiento con pamidronato previo al zoledronato recibieron una dosis promedio de 1.980 mg (1.080-3.510 mg) de pamidronato y 164,6 mg (136-228 mg) de zoledronato.

El tiempo promedio, desde el comienzo del tratamiento con BF IV, hasta la aparición de ONM, fue de 25,6 meses (9-51 meses). Siendo de 26,7 meses (9-51 meses) cuando encontramos algún factor desencadenante conocido, y de 23,8 meses (16-40 meses) cuando no existe dicho factor.

El tiempo promedio desde el comienzo del tratamiento con alendronato, hasta la aparición de ONM, fue de 88,8 meses (32-176 meses). La ONM asociada a risedronato apareció tras 26 meses de tratamiento.

A todos los pacientes, se les suspendió el tratamiento con BF, tras la aparición de la ONM, sólo dos pacientes con neoplasia de mama continuaron en tratamiento con ibandronato, durante 13 y 20 meses respectivamente, por indicación de su oncólogo.

En la **tabla 22** relacionamos por sexo y patologías, el factor desencadenante encontrado. En todos los casos relacionados sólo con BF VO, encontramos factor desencadenante, y en los dos pacientes con dos tipos de neoplasias, no apareció factor desencadenante conocido.

En la **tabla 23** relacionamos por sexo y patologías, la localización de las lesiones de ONM y en las **Figuras 13 y 14**, vemos su distribución.

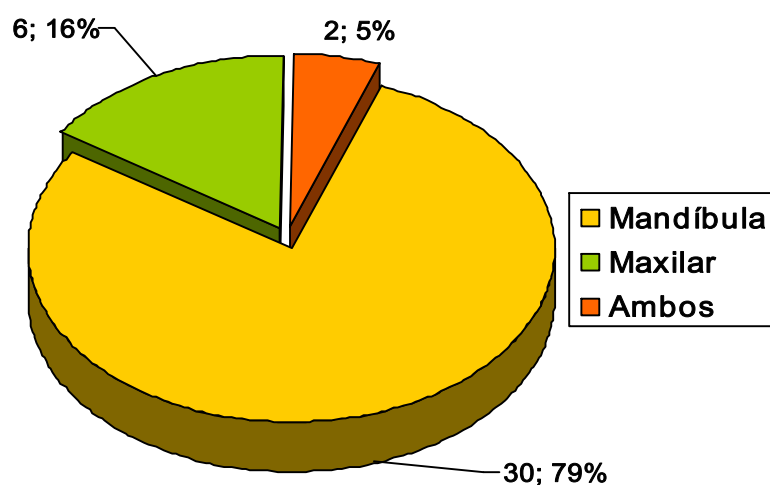


Figura 13. Localización de las lesiones de ONM.

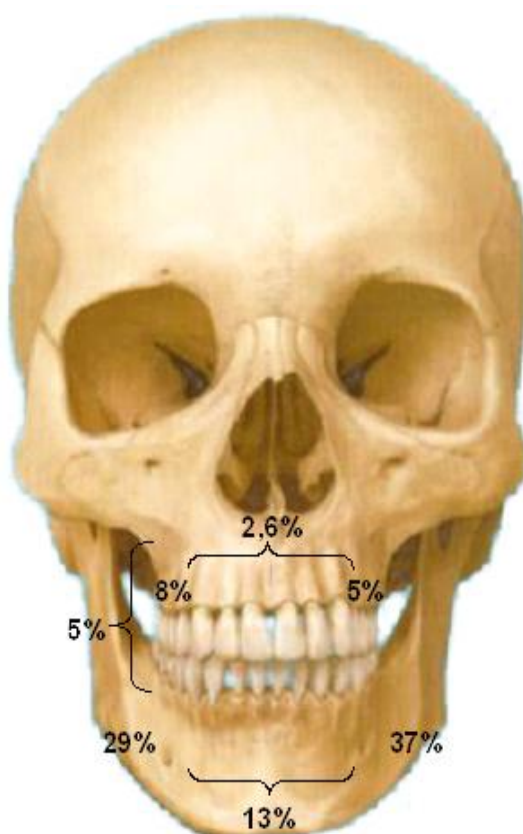


Figura 14. Distribución de las lesiones maxilares.

En la **tabla 24** relacionamos por sexo y patologías el número de piezas dentarias que les faltaban a estos pacientes. En ningún caso, encontramos la dentición completa (28 piezas), y justamente, por las pocas piezas que presentaban los pacientes, el deterioro periodontal y la sintomatología de dolor y supuración que muchos tenían, se desestimó en algunos casos, la realización de los índices CAOD, gingival (IG) y de práctica de higiene del paciente (PHP).

Se determinaron en un 36,8% de los casos, siendo el CAOD promedio en las mujeres de 13 y en los hombres de 10; el IG promedio en las mujeres fue de 1,9 y en los hombres de 1,3 y el PHP promedio en las mujeres fue de 25% y en los hombres de 30%.

En la **tabla 25** describimos el tratamiento dental conservador que se habían realizado los pacientes en los últimos 3 años, y comprobamos que fueron muy pocos, los que presentaron motivación en la conservación de sus piezas dentarias, aunque también pudieron influir motivos económicos, debido a las limitadas prestaciones del servicio público en odontología.

En la **tabla 26** relacionamos la localización de la ONM, con el factor desencadenante, siendo las exodoncias múltiples, entre los factores desencadenantes conocidos, las que tienen una mayor relación con la aparición de ONM.

En la **tabla 27** se relaciona la localización de la ONM, con el primer BF recibido, siendo mandíbula y zolodronato la mayor frecuencia de asociación.

En la **tabla 28** se relaciona la localización de la ONM, con el tiempo de evolución en meses (recuento en diciembre de 2009), siendo 19,39 meses la duración promedio que llevan estos pacientes con la ONM, y el maxilar superior donde se encuentra el caso de más larga duración.

En la **tabla 29** relacionamos la localización de la ONM, con el primer síntoma que presentó el paciente.

En la **tabla 30** se exponen los principales síntomas y signos que presentaban los pacientes con ONM.

En las **tablas 31 y 32** detallamos los marcadores bioquímicos de remodelado óseo por patología primaria. Encontramos valores mayores de osteocalcina y P1NP en el grupo de neoplasias.

En la **tabla 33** detallamos los valores de bioquímica general y hemograma por patologías. Encontramos valores promedios de glucemia, elevados en los tres grupos de pacientes, y valores promedios de hemoglobina (HB) y hematocrito (Hto) más bajos en el grupo de neoplasias.

En las **tablas 34 y 35** relacionamos los valores densitométricos de columna lumbar, cuello, total de cadera y ultrasonidos de calcáneo por patologías.

En la **tabla 36** mostramos las comparaciones de T-score por patologías. Encontramos que el T-score de cuello (media 0,06) es significativamente superior en Neoplasias que las medias de MM y Osteoporosis.

En los **gráficos del 1 al 6** se muestran los T-score en columna, cuello, trocánter, intertrocánter, total cadera y QUS por patologías.

En el **gráfico 7** se muestra la frecuencia de fracturas vertebrales por patologías. Encontramos fracturas vertebrales patológicas en el 52% de los casos.

En la **ortopantomografía** encontramos en 13,15% imagen radiolúcida en relación con la lesión de ONM; en 63,15% imagen radiolúcida y afectación de altura del hueso alveolar; en 18,4% también presentaban restos radiculares y en 5,26% además tenían fractura mandibular.

El tamaño promedio de las lesiones, apreciado en las ortopantomografías de la primera visita, fue de 2,3 cm (1,2 - 4 cm).

Se realizaron **cultivos** en 16 casos (42,10%), aislándose:

Colonias de estreptococos: *Streptococcus mitis* (18,7%), *milleri* (15,7%), *salivarius* (5%), *sanguis* (5%), *viridans* (5%), *constellatus* (5%).

Colonias de microorganismos gramnegativos: *Enterobacter cloacae* (21%), *Prevotella spp* (21%), *Fusobacterium spp* (10%), *Bacteroides grupo fragilis* (10%), *Haemophilus parainfluenzae* (10%), *Klebsiella oxytoca* (5%), *Porphyromonas spp* (5%), *Morganella morganii* (5%), *Eubacterium lentum* (5%), *Acinetobacter Iwoffii* (5%), *Eroteus mirabilis* (5%), *Escherichia coli* (5%).

Otros: *Estafilococcus aureus* (5%) y *Candida albicans* (5%).

Se realizaron **biopsias** en 12 casos (31,5%), siendo el informe habitual de anatomía patológica: mucosa oral que presenta hiperplasia epitelial, fibrosis e inflamación crónica, junto a tejido óseo necrótico con inflamación aguda, en cuyo seno se identifican abundantes colonias bacterianas tipo *Actinomyces*.

La **gammagrafía ósea completa** (estudio realizado a las 2h de la administración IV de HMDP-Tc99m en proyecciones anterior y posterior de esqueleto completo). Se realizaron en 22 pacientes (57,8%), por diagnóstico o seguimiento de sus patologías primarias. Constatándose en 18 casos (47,3%), aumento de captación compatible con necrosis ósea, en mandíbula o maxilar superior.

A 14 pacientes (36,8%) se les realizó una **gammagrafía mandibular**, encontrándose captación patológica compatible con ONM, en 28,9% de los casos. TC maxilar o mandibular, se realizaron en 13 casos (34,2%), para obtener una mejor valoración de la destrucción ósea y/o de la afectación del seno maxilar.

El **abordaje terapéutico** fue conservador con ciclos continuos o intermitentes de antibiótico sistémico vía oral, junto con enjuague bucal antiséptico de clorhexidina al 0,12%, en todos los casos. El antibiótico más utilizado fue la amoxicilina/clavulánico (92%). Otros antibióticos utilizados en pacientes alérgicos o seleccionados por antibiograma fueron: ciprofloxacino (26,3%), clindamicina (21%), metronidazol (15,7%), azitromicina (7,8%), espiramicina (7,8%) y otros (cloxacilina, ampicilina, penicilina, rifampicina). El fluconazol se le administró a un paciente.

A 17 pacientes (44,7%), se les realizaron **curas** con suero, ciprofloxacino e hidrogel (Nu-Gel®). Tras las cuales, las fístulas de localización oral o extraoral desaparecieron en 2-3 semanas de tratamiento, y las lesiones con supuración en boca presentaron mejoría clínica en todos los casos.

A 15 pacientes (39,4%), se les realizó **tratamiento quirúrgico local**, principalmente curetaje alveolar y en algún caso (7,8%) secuestrectomía, ostectomía parcial del proceso alveolar y colgajo mucoso del lecho.

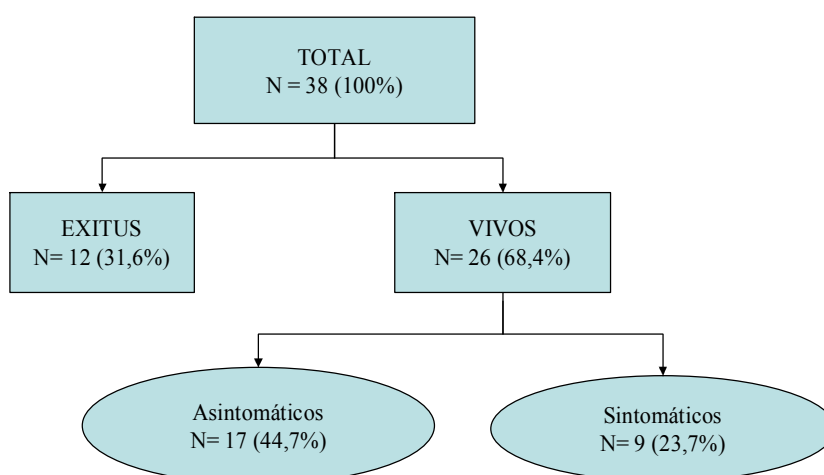
En ocho casos (21%) en estadio II, añadimos en la estrategia de tratamiento quirúrgico local, el uso de concentrado autólogo de plaquetas (APC⁺) enriquecido con factores de crecimiento (PRP), con el sistema SmartPREP 2 de Harvest®. Se realizó de forma bilateral en dos casos. Todos los pacientes presentaron mejoría a corto plazo, con desaparición de sus lesiones en boca, y los que siguen en revisión, permanecen asintomáticos.

La **evolución de las lesiones** en boca, tras su diagnóstico y retirada del BF, fue hacia una mejoría clínica en 65,7% de los casos, no se apreciaron cambios en 26,3% de los casos, y se produjo un empeoramiento en 7,8% de los casos.

La **situación actual** de estos pacientes es: asintomática o con hueso expuesto sin signos de infección en 28,9% de los casos; asintomática tras PRP un 15,8%; con signos de infección en tratamiento con curas y/o antibioterapia y colutorios 23,7% y han fallecido a consecuencia de su enfermedad de base un 31,6% de los casos (Figura 15).

La **evolución en la aparición de nuevos casos** de ONM ha sufrido una disminución progresiva en los últimos tres años. En 2007 se diagnosticaron 19 casos; en 2008 captamos 11 casos y en 2009 encontramos 8 casos.

Figura 15. Distribución de la situación actual de los pacientes integrantes del estudio.



CASOS CLÍNICOS DE OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR BISFOSFONATOS

CASO Nº 1

Paciente mujer de 56 años, con antecedentes de carcinoma de mama estadio T3N1M0. Enfermedades concomitantes: diabetes, hipertensión e insuficiencia cardiaca. No fumadora. Había recibido quimioterapia, hormonoterapia y le administraron una dosis total de 128 mg de ácido zoledrónico (Zometa®).

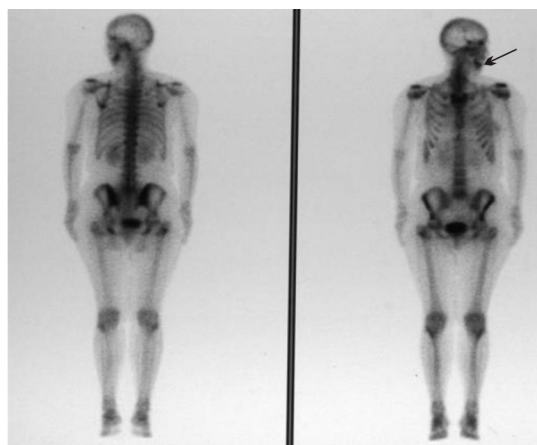
Acude a consulta, por presentar tras una exodoncia del 47, dolor e inflamación en dicha zona. En la exploración intraoral, se observó fístula en la mucosa que recubre el proceso alveolar con supuración (foto 1.1).

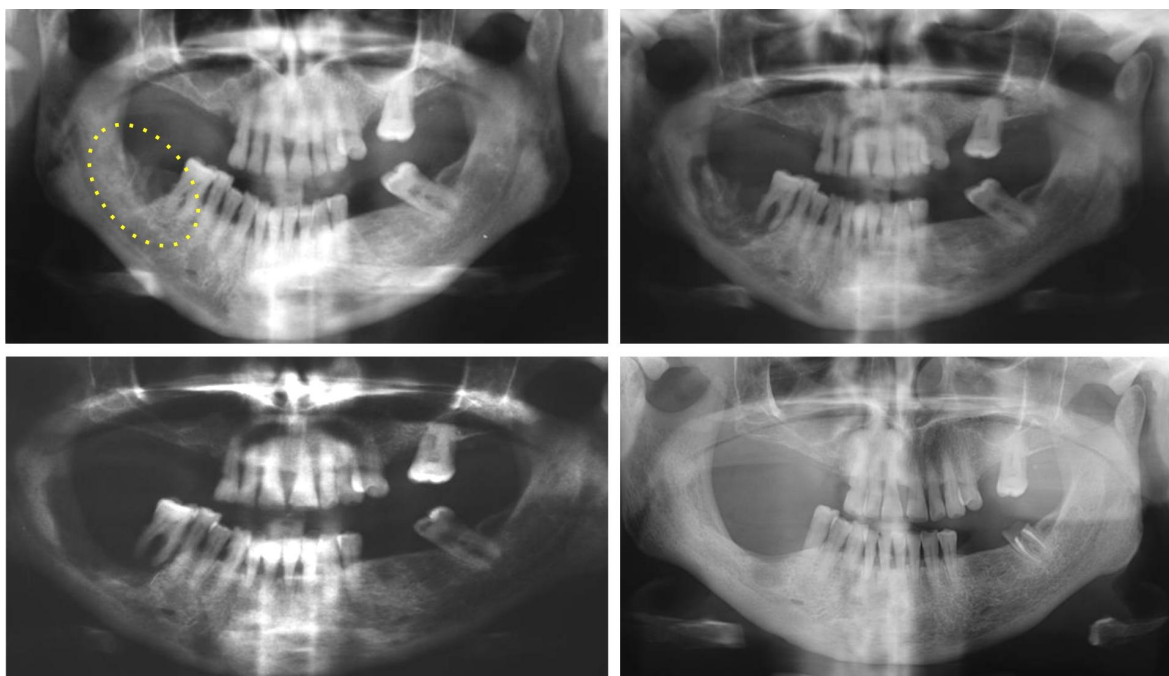
Tenía una gammagrafía previa que presentaba hipercaptación en la zona (foto 1.2). En la ortopantomografía se observó una radiolucidez en lado derecho mandibular, que correspondía a un defecto óseo y que fue aumentando progresivamente (fotos 1.3-1.5). Se le trató con antibioterapia (tras cultivos y antibiogramas), antiinflamatorios y colutorios de clorhexidina (CHX). Ante la progresión de sus lesiones, se le pautaron curas locales con nuestro protocolo de tratamiento con NU-Gel®. Perdió el 46; se hizo tartrectomía y endodoncia del 37 (foto 1.6). Expulsó varios secuestros óseos (foto 1.7). Se le hizo analítica completa y de remodelado óseo, DXA, QUS, biopsia y TC mandibular (foto 1.8). (Informe del TC: lesión lítica con destrucción de cara interna de la rama mandibular derecha y del techo del canal dentario ipsilateral).

Actualmente, tras 39 meses de seguimiento permanece asintomática, con ligero trastorno de sensibilidad en la región mentoniana (fotos 1.9-1.10).

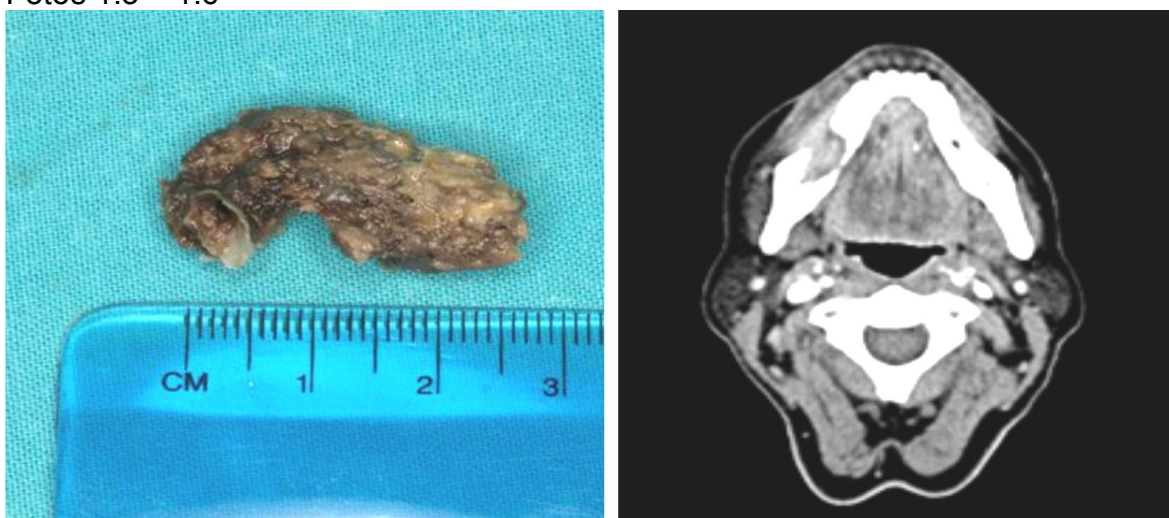


Fotos 1.1 y 1.2





Fotos 1.3 – 1.6



Fotos 1.7 y 1.8



Fotos 1.9 y 1.10 Última revisión a los 39 meses de seguimiento

CASO N° 2

Varón de 54 años, con adenocarcinoma de próstata y metástasis óseas. Tratado con quimioterapia, hormonoterapia y una dosis total de 92 mg de ácido zoledrónico (Zometa®). Diabético. Fumador.

Intraoralmente se observó hueso expuesto a nivel del 46-47 (foto 2.1), y en la ortopantomografía se apreció radiolucidez en dicha zona (foto 2.2).

Se le trató con antibioterapia y CHX.

Se le hizo seguimiento durante 10 meses, hasta que falleció por su enfermedad de base.



Foto 2.1

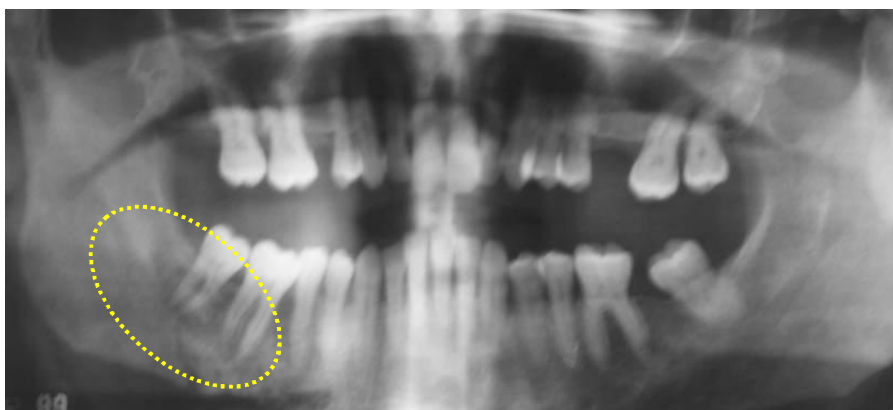


Foto 2.2

CASO N° 3

Mujer de 73 años, con cáncer de mama y metástasis óseas. Marcapaso bicameral. Tratada con quimioterapia, hormonoterapia y una dosis total de 132 mg de ácido zoledrónico (Zometa®).

Acude por presentar tras extracciones dentarias, dolor y supuración. En la exploración se observan lesiones fistulosas en maxilar superior en las zonas de exodoncias (foto 3.1). Posteriormente expulsó varios secuestros óseos (foto 3.2), y presentó comunicación con seno maxilar (foto 3.3).

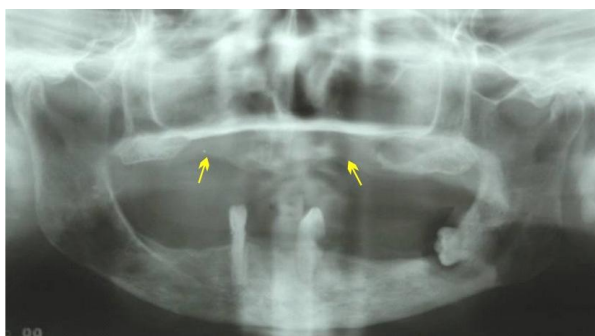
Informe de la biopsia: inflamación aguda y crónica, de predominio plasmocitario, con presencia de actinomices.

Informe del TC de maxilar superior (foto 3.4): lesión destructiva a nivel de borde interno de seno maxilar derecho, afectación de porción inferior y anterior de hueso maxilar.

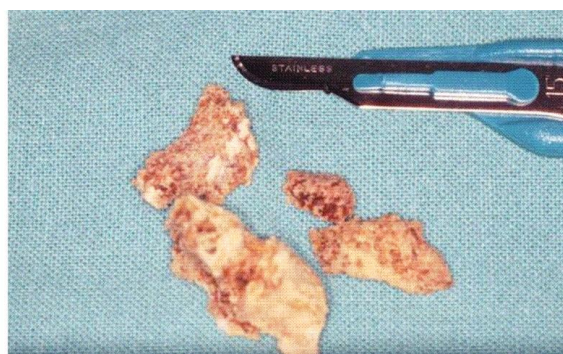
Se le trató con antibioterapia (alérgica a penicilina), CHX y curas locales con NUGEL®. Se le hizo seguimiento durante 7 meses, hasta que falleció por su enfermedad de base.



Fotos 3.1 y 3.2



Fotos 3.3. y 3.4



CASO N° 4

Mujer de 69 años, con artritis reumatoide, hipertensión, diabetes y tratamiento con prednisona. En tratamiento con alendronato semanal (Fosamax®), durante 32 meses (dosis total administrada 8.960 mg).

Acude por presentar hueso expuesto, tras extracciones dentarias. Se le realizó secuestrectomía y colgajo mucoso del lecho. Dos años después se le realizó secuestrectomía y ostectomía parcial del proceso alveolar mandibular, pero recidivó nuevamente con hueso expuesto (fotos 4.1 y 4.2).

A pesar de las recomendaciones, se realizó extracción del 16, volviendo a presentar hueso expuesto en dicha zona (foto 4.3). Expulsó secuestro óseo.

En la ortopantomografía se apreció pérdida ósea en el cuarto cuadrante (foto 4.4). Continuó tratamiento con antibioterapia y CHX. Seguimiento durante 33 meses. Actualmente asintomática sin hueso expuesto. No puede ponerse prótesis inferior.



Fotos 4.1 y 4.2



Fotos 4.3 y 4.4

CASO N° 7

Mujer de 42 años, fumadora, con carcinoma ductal infiltrante de mama, metástasis óseas y viscerales. Tratada con quimioterapia y dosis total de 72 mg de ácido zoledrónico (Zometa®).

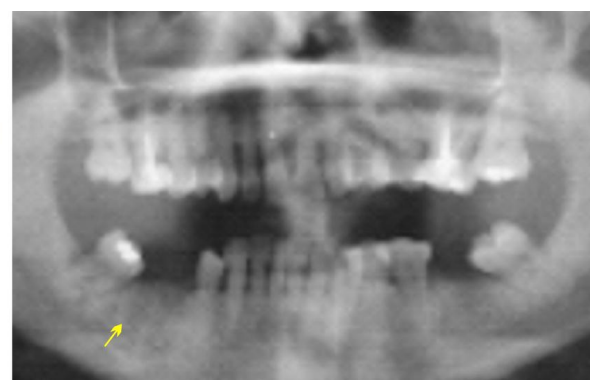
Acudió por presentar supuración y hueso expuesto en zona del 45, (diente que perdió de forma espontánea dos meses antes) (fotos 7.1 y 7.2), y fístula cutánea (foto 7.3).

En la ortopantomografía se apreció hueso irregular en dicha región (foto 7.4).

Se le hizo tratamiento con antibioterapia, CHX y curas locales con NU-GEL®, presentando mejoría clínica y cierre de la fístula en 3 semanas. Se le hizo seguimiento durante 8 meses, hasta que falleció por su enfermedad de base.



Fotos 7.1 y 7.2



Fotos 7.3 y 7.4

Caso N° 11

Varón de 47 años, fumador, con adenocarcinoma de próstata y metástasis óseas. Tratado con quimioterapia, y una dosis total de 80 mg de zoledronato (Zometa®). Portador de nefrostomía derecha.

Acude por presentar fístula oral (foto 11.1), hueso expuesto en zona de exodoncia previa (foto 11.2), y fístula submentoniana (foto 11.3).

Tratado con antibióticos, CHX y curas locales con NU-GEL®. Se observó desaparición de las fístulas oral y cutánea en 3 semanas (fotos 11. 4 y 11.5), pero continuó con hueso expuesto en boca (foto 11. 6).

En la ortopantomografía se apreció radiolucidez en región del 35 y hueso de aspecto irregular (foto 11.7).

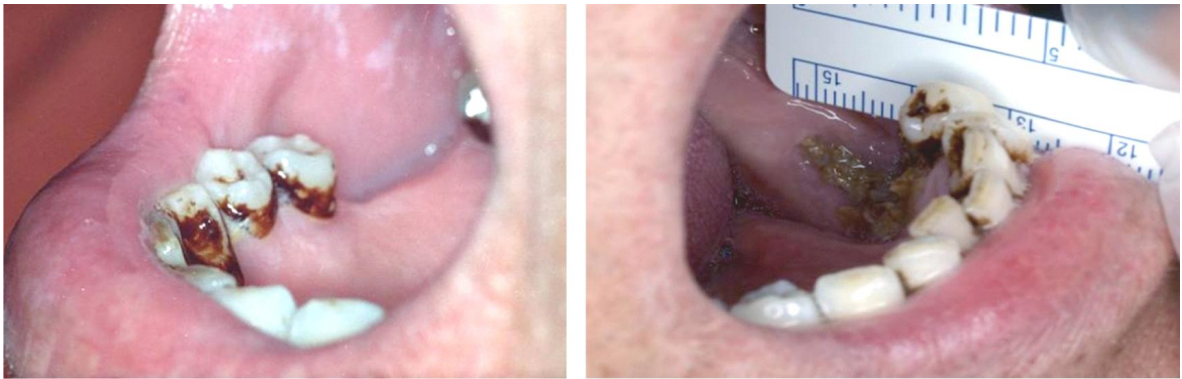
Actualmente tras 30 meses de seguimiento, permanece asintomático con hueso expuesto que no le impide colocar prótesis dental.



Fotos 11.1 y 11.2



Fotos 11.3 y 11.4



Fotos 11.5 y 11.6



Foto 11.7

CASO N° 13

Paciente mujer de 41 años, fumadora, con mieloma múltiple en remisión completa desde noviembre 2003. Tratada con una dosis total de 2.790 mg de pamidronato (Aredia®) y 136 mg de zoledronato (Zometa®).

Tras extracción del 16 presentó hueso expuesto y movilidad del 15. Posteriormente en otro centro, le hicieron remodelado óseo y extracción del 15. Acude a consulta con exposición ósea, supuración y fístula oro-sinusal (fotos 13.1 y 13.2).

Radiográficamente, observamos un defecto óseo en el primer cuadrante, en la zona correspondiente al 16-15 (foto 13.3).

El informe de la gammagrafía (foto 13.4) fue: estudio realizado a los 5 minutos y 2 horas de la administración intravenosa de Tc99m-HMDP, se visualiza un acúmulo focal en hueso cigomático derecho que parece extenderse desde la región posterior de la órbita, hasta la línea media infranasal.

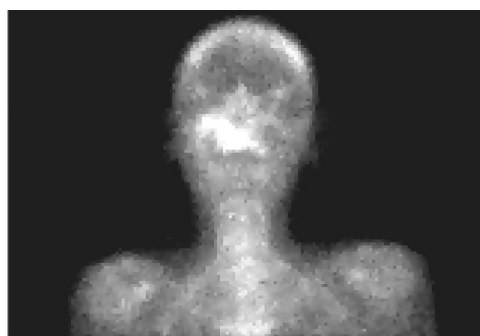
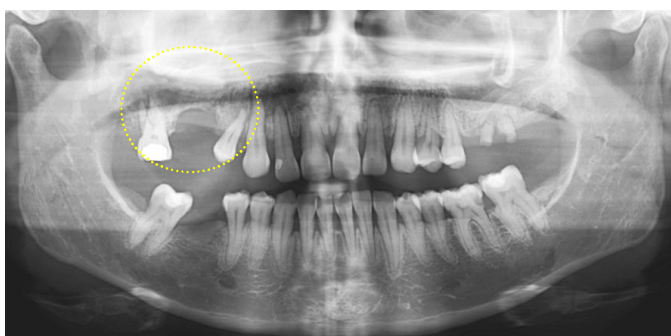
El informe del TC maxilar (fotos 13.5 y 13.6) fue: afectación del hueso trabecular del maxilar derecho, palatino ipsilateral y contralateral parasagital, (afectación del paladar duro en línea media), con erosión ósea cortical, secuestros de pequeño y gran tamaño (mayores y menores de 15mm), y neoformación ósea perióstica en el suelo del seno maxilar ipsilateral, el cual a su vez, presenta una ocupación casi total del mismo, por contenido de densidad de partes blandas. Engrosamiento mucoso del seno maxilar izquierdo.

Tratada con ciclos de antibioterapia (tras cultivos y antibiogramas), CHX y curas locales con NU-GEL®.

Seguimiento durante 27 meses, actualmente sigue precisando ciclos de antibioterapia, CHX y curas locales.



Fotos 13.1 y 13.2



Fotos 13.3 y 13.4



Fotos 13.5 y 13.6

CASO N° 14

Mujer de 76 años, diabética, con osteoporosis tratada durante 137 meses, con alendronato diario y 39 meses, con alendronato semanal (Fosamax® y Fosavance®).

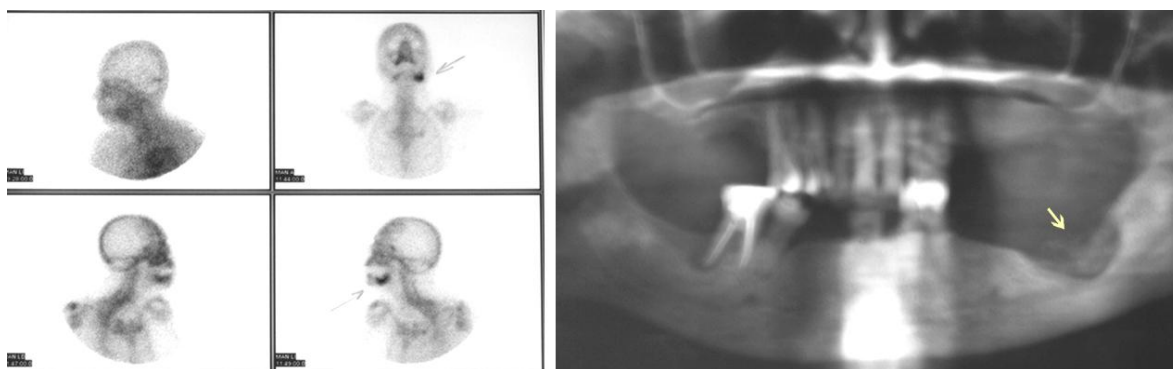
Acude por inflamación y dolor tras extracciones dentarias (37-38), y colocación inmediata de una prótesis dental removible de resina.

En la gammagrafía se observó un foco de hipercaptación localizado en hemicuerpo mandibular izquierdo, compatible con diagnóstico de osteonecrosis mandibular (foto 14.1).

En la ortopantomografía se apreció imagen radiolúcida y pérdida ósea en región de extracciones dentarias (foto 14.2).

A la exploración presentaba inflamación y exposición ósea en dicha zona (foto 14.3). Se le puso tratamiento con antibioterapia, CHX, curas locales con NU-GEL y PRP.

Seguimiento durante 27 meses. Sigue asintomática tras 20 meses del tratamiento con PRP (foto 14.4).



Fotos 14.1 y 14.2



Fotos 14.3 y 14.4

CASO N 18

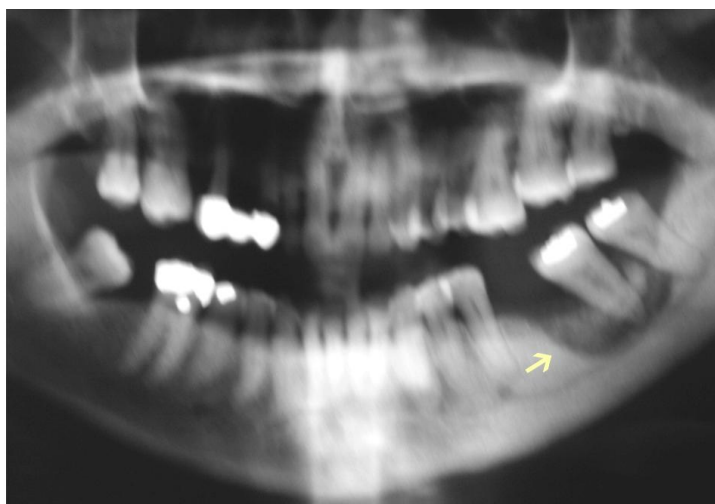
Mujer de 50 años, con cáncer de mama y metástasis óseas. Tratada con quimioterapia, hormonoterapia y una dosis total de 160 mg de zoledronato (Zometa®).

Acude por presentar inflamación, supuración y exposición ósea a nivel del 37 (foto 18. 1). No antecedente de exodoncia previa.

En la ortopantomografía se observó área radiolúcida por defecto óseo en dicha zona (foto 18.2).

Se le pautó tratamiento con antibioterapia, CHX, curas locales con NU-GEL® y tratamiento con PRP.

Seguimiento durante 18 meses, continuaba asintomática cuando falleció por su enfermedad de base.



Fotos 18.1 y 18.2

CASO N° 19

Mujer de 55 años, con cáncer de mama y metástasis óseas. Tratada con quimioterapia, hormonoterapia y dosis total de 96 mg de zoledronato (Zometa®).

Acude por presentar una fístula con supuración en la región del 35, en relación con el apoyo de su prótesis dental inferior (fotos 19.1 y 19.2).

Se le trató con antibioterapia, CHX, curas locales con NU-GEL® (foto 19.3) y tratamiento con PRP bilateral en dos tiempos.

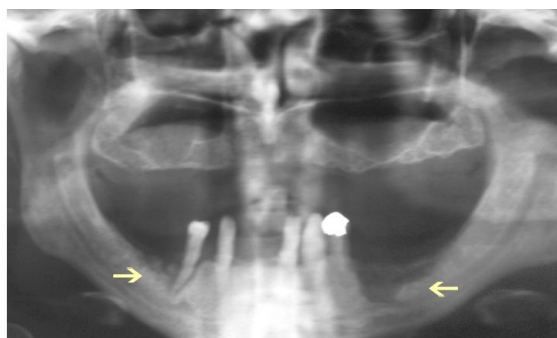
En la ortopantomografía se observó radiolucidez en dicha zona y en región del 45 (foto 19.4).

Primero se le practicó la técnica quirúrgica con PRP en lado izquierdo, y posteriormente en el lado derecho (las fotos 19.5-19.8 muestran diferentes momentos del tratamiento con PRP: pieza dentaria extraída, fragmentos tras cureteo de la zona, colocación del gel de fibrina rico en plaquetas en lecho y sutura).

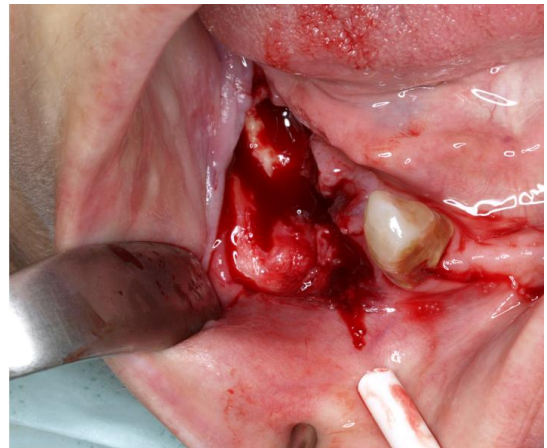
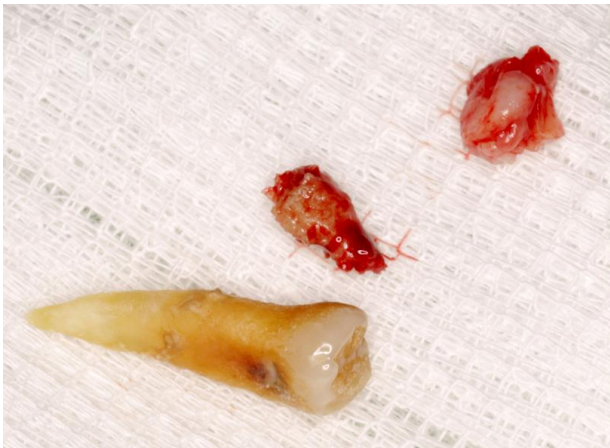
Seguimiento durante 22 meses, continuaba asintomática cuando falleció por su enfermedad de base.



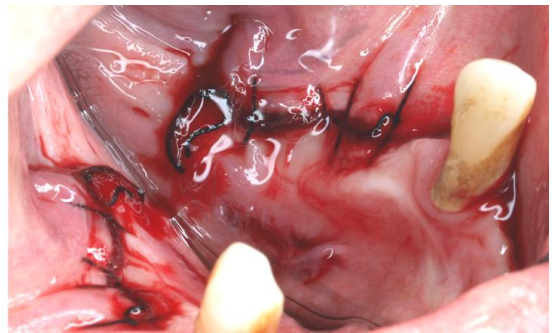
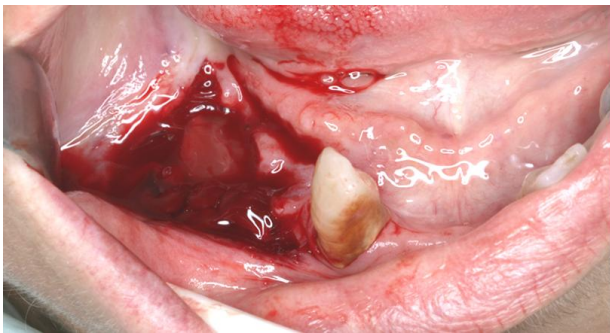
Fotos 19.1 y 19.2



Fotos 19.3 y 19.4



Fotos 19.5 y 19.6



Fotos 19.7 y 19.8

CASO N° 20

Mujer de 62 años, diabética, con cáncer de mama y metástasis óseas. Se le trató con quimioterapia, hormonoterapia y una dosis total de 204 mg de ácido zoledrónico (Zometa®).

Acude por presentar exposición ósea en el cuarto cuadrante. Antecedente de exodoncia del 46, seis meses antes.

A la exploración intraoral se observó hueso expuesto con supuración (foto 20.1), y fistulización en región submentoniana (foto 20.2).

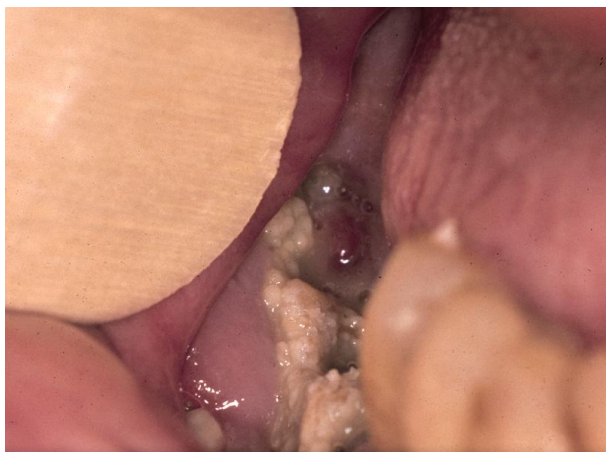
En la ortopantomografía se apreció un hueso irregular en dicha zona del 45-46 (foto 20. 3).

El informe del TC de mandíbula (foto 20.4) fue: rarefacción de la rama mandibular derecha con presencia de destrucción ósea y un aparente fragmento libre. Existe además una masa de partes blandas en aparente contacto con el borde inferior de dicha rama mandibular y con aparente destrucción ósea. Este hallazgo presumiblemente corresponde a un absceso de partes blandas.

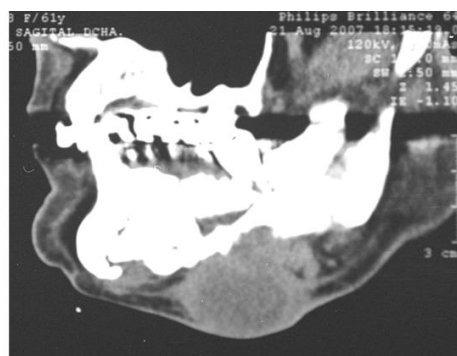
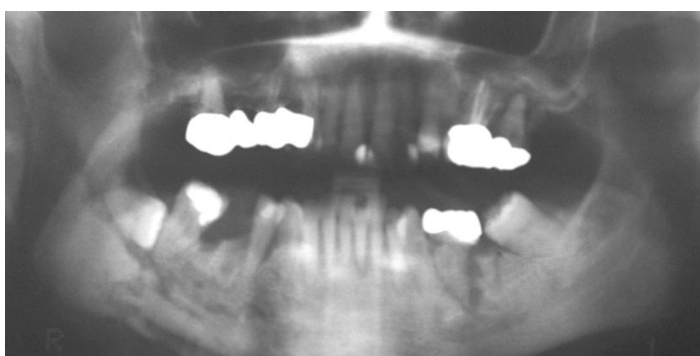
En la gammagrafía se apreció hipercaptación en dicha zona (foto 20.5).

Se le trató con antibioterapia, CHX y curas locales con NU-GEL®. Presentó mejoría clínica a la semana (foto 20.6) y cierre de la fístula en 3 semanas.

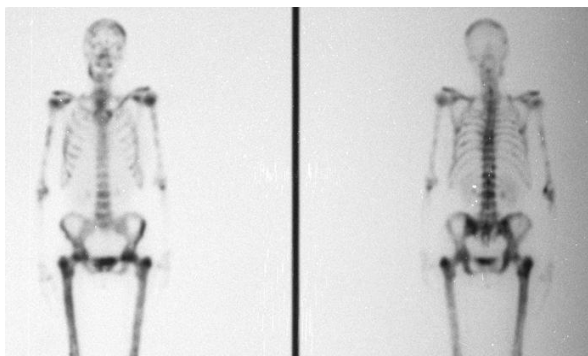
Se le hizo seguimiento durante 7 meses, hasta que falleció por su enfermedad de base.



Fotos 20.1 y 20.2



Fotos 20.3 y 20.4



Fotos 20.5 y 20.6

CASO N° 21

Varón de 68 años, con mieloma múltiple IgG Lambda estadio II-A. Se trató con quimioterapia, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE), previo acondicionamiento con Melfalán-200, y una dosis total de 164 mg de zoledronato (Zometa®).

Acude por dolor en región del 36 y 46 tras exodoncias un año antes, supuración y pérdida de hueso (foto 21.1). Portaba prótesis dentales parciales removibles, superior e inferior, que no se quitaba para dormir.

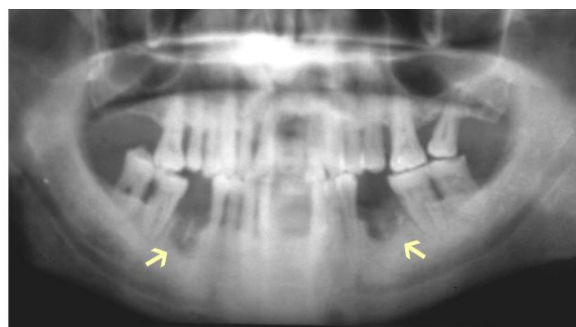
En la ortopantomografía se apreciaron zonas radiolúcidas en dichas regiones, con áreas radiopacas en su interior (foto 21.2).

Se le puso tratamiento con antibioterapia, CHX, curas locales con NU-GEL® y se le hizo tratamiento con PRP bilateral, en dos tiempos (fotos 21.3- 21.5).

Se le diagnosticó posteriormente una diabetes.

En la ortopantomografía de control se observó pérdida ósea en regiones del 36 y 46 con márgenes nítidos y sin secuestros óseos (foto 21.6).

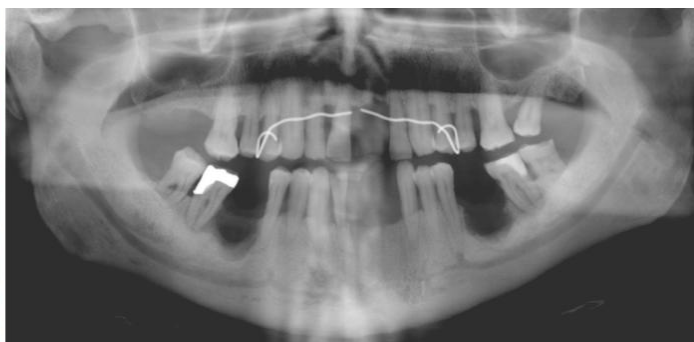
Actualmente tras 21 meses de seguimiento, el paciente permanece asintomático (fotos 21.7 y 21.8) y puede llevar prótesis dental.



Fotos 21.1 y 21.2



Fotos 21.3 y 21.4



Fotos 21.5 y 21.6



Fotos 21.7 y 21.8

CASO N° 24

Varón de 70 años, con mieloma múltiple. Recibió tratamiento con una dosis total de 3510 mg de pamidronato (Aredia®) y de 228 mg de zoledronato (Zometa®).

Acude por presentar, sin factor desencadenante conocido, inflamación y supuración en región mandibular derecha (foto 24-1). Desdentado, no usaba prótesis dentales.

En TC de mandíbula se observó (foto 24.2): lesión lítica de aproximadamente 2 x 2 cm. de diámetro situada a nivel de rama mandibular derecha con destrucción cortical, con pequeña esquirla ósea en su interior.

Se le trató con antibioterapia, CHX y se le hizo tratamiento con PRP. Seguimiento tras PRP durante 16 meses y permanece asintomático.



Foto 24.1

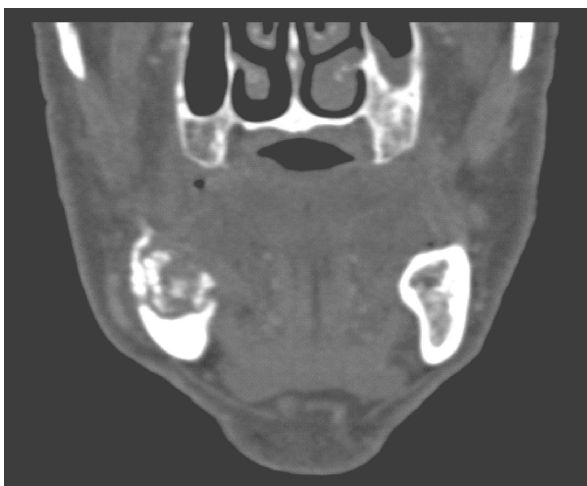


Foto 24.2

CASO Nº 25

Varón de 74 años, con antecedentes de hipertensión arterial, cáncer de próstata y cáncer renal izquierdo. Carcinomatosis peritoneal. Tratado con quimioterapia y una dosis total de 96 mg de zoledronato (Zometa®). Colostomía terminal de colon sigmoides.

Acude por presentar hueso expuesto en región del 47-46, que ha ido aumentando de tamaño en los últimos seis meses (foto 25.1), donde porta una prótesis fija, pero sin otros síntomas.

En la ortopantomografía se apreció un hueso irregular en la zona del 36 (foto 25.2). Se le mantiene con medidas de higiene y colutorios de CHX.



Foto 25.1



Foto 25.2

CASO N° 26

Mujer de 61 años, con antecedentes de HTA, colecistectomía, carcinoma ductal infiltrante con metástasis óseas y viscerales, y linfedema en miembro superior derecho postmastectomía. Tratada con quimioterapia, hormonoterapia y una dosis total de 36 mg de zoledronato (Zometa®).

Acude por presentar hueso expuesto y supuración a los ocho días de la exodoncia del 37, le hicieron curetaje de la zona que le generó un aumento de la exposición ósea (foto 26.1).

En la ortopantomografía se apreció pérdida ósea en dicha zona (foto 26.2) Se le trató con antibioterapia (tras cultivo y antibiograma) y CHX. Expulsó secuestro óseo y refería alteración de la sensibilidad en hemimandíbula izquierda. Seguimiento durante 17 meses, continúa precisando ciclos de antibiótico y CHX.



Foto 26.1



Foto 26.2

CASO N° 28

Varón de 63 años, fumador, con antecedentes de diabetes y osteoporosis (tratada con una dosis total de 400 mg de alendronato diario (Fosamax®), calcio y vitamina D). Con MM IgG Kappa estadio III-B, tratado con poliquimioterapia, dosis total de 2.250 mg de pamidronato (Aredia®) y 148 mg de zoledronato (Zometa®). Se le realizó posteriormente, un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) y continuaba con interferón.

Acude por presentar hueso expuesto en región desdentada del 35 al 45, leucoplasia sublingual y fistulizaciones a piel (fotos 28.1 y 28.2). Se había hecho exodoncias múltiples un año antes por molestias en los dientes.

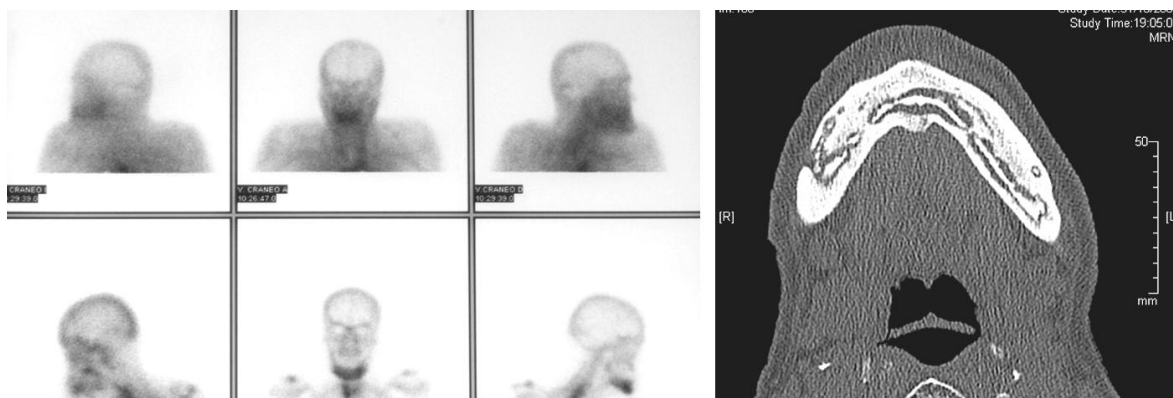
En la gammagrafía se observó hipercaptación en dicha zona (foto 28.3).

El informe del TC de mandíbula fue: áreas de esclerosis y lesiones líticas que afectan longitudinalmente (foto 28.4).

Se le trató con antibioterapia (alergia a penicilina), CHX y curas locales con NU-GEL®. Seguimiento durante 15 meses, continúa precisando ciclos con antibiótico, CHX y curas locales.



Fotos 28.1 y 28.2



Fotos 28.3 y 28.4

CASO N° 30

Mujer de 80 años, con artritis reumatoide, tratada con metotrexato, corticoides y una dosis total de 22.330 mg de alendronato semanal (Fosamax®).

Presentó ONM en relación con torus linguales (foto 30.1), aunque ella lo relacionaba, con extracción previa por movilidad del 43. Tenía prótesis dental inferior que no apoyaba en zona de lesiones y que no usaba.

Expulsó secuestros óseos y se le talló hueso expuesto para aliviarle una úlcera por roce (foto 30.2).

En la ortopantomografía se apreció hueso irregular en región del 43 (foto 30.3).

Se le trató con antibioterapia y CHX.

Actualmente tras 12 meses de seguimiento continúa asintomática (foto 30.4).



Fotos 30.1 y 30.2



Fotos 30.3 y 30.4

CASO Nº 31

Varón de 56 años, exfumador. En tratamiento por carcinoma broncogénico con afectación metastásica ósea, pulmonar y suprarrenal, tratado con poliquimioterapia y una dosis total de 56 mg de zoledronato (Zometa®).

En una revisión preventiva, se le diagnosticó una periodontitis crónica progresiva y se le recomendó no hacerse exodoncias. Pero en un viaje a Cuba se hizo extracciones de 17 piezas dentarias y prótesis completas superior e inferior.

Acude por presentar hueso expuesto en varias localizaciones del maxilar superior e inferior (fotos 31.1 y 31.2).

En ortopantomografía se apreciaron imágenes radiolúcidas en ambos maxilares, en relación con extracciones previas (foto 31.3).

Se le trató con amoxicilina-clavulánico, fluconazol (*Candida albicans*), CHX y se le hicieron curas locales con NU-GEL.

Seguimiento durante tres meses, hasta que falleció por su enfermedad de base.



Fotos 31.1 y 31.2



Foto 31.3

CASO N° 33

Mujer de 73 años, con mieloma múltiple IgG-Kappa, estadio II-A. Diabetes secundaria al tratamiento corticoideo. Insuficiencia respiratoria.

Se le trató con quimioterapia (melfalán, prednisona, velcade) y una dosis total de 88 mg de zoledronato (Zometa®).

Acude por dolor en mandíbula de tres meses de evolución, principalmente en región del 36-37, que le dificultaba la masticación.

A la exploración intraoral se observó hueso expuesto en región del 47 (foto 33.1).

En la ortopantomografía no observamos alteraciones significativas. Presentaba diente incluido en cuarto cuadrante (foto 33.2). Se le trató con antibioterapia y CHX.

Seguimiento durante 3 meses, hasta que falleció por su enfermedad de base.

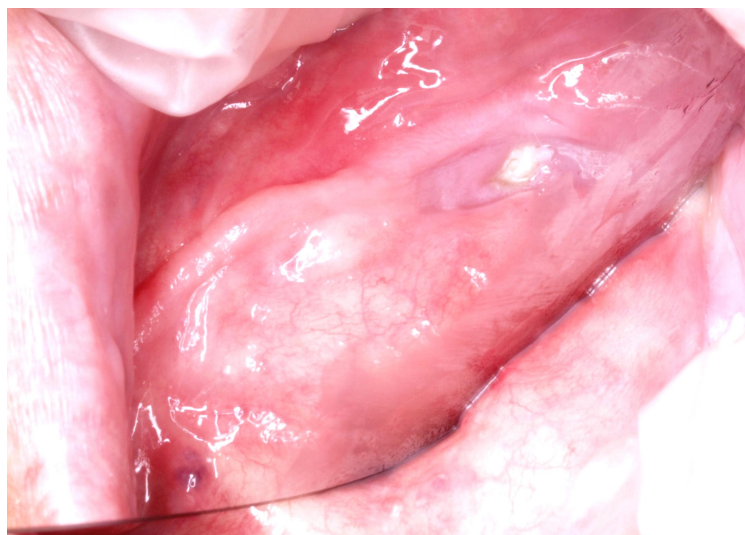


Foto 33.1

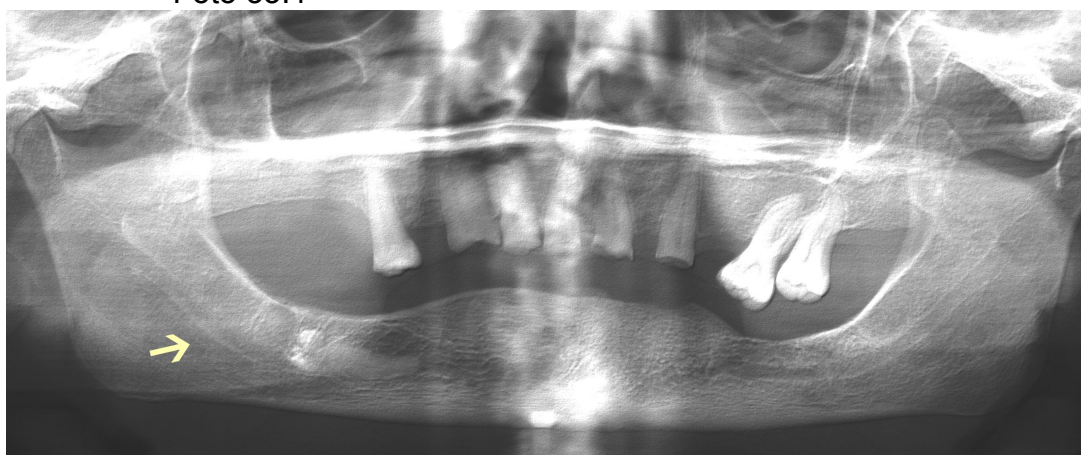


Foto 33.2

CASO N° 34

Mujer de 74 años, con antecedentes de hipertensión e hiperglucemia controlada con dieta. Estaba en tratamiento por osteoporosis, con una dosis total administrada de 3.640 mg de risedronato (Actonel®).

Según refería, suspendió dicho tratamiento durante 3-4 meses, para hacerse extracciones de cuatro piezas dentarias del tercer cuadrante.

Acude con dolor y lesión ulcerada en dicha zona, acompañada de halitosis y movilidad dentaria de piezas contiguas, que fue perdiendo progresivamente (fotos 34.1-34.4).

En las ortopantomografías apreciamos de forma progresiva una gran pérdida ósea (foto 34.5).

Se le puso tratamiento con antibioterapia (tras cultivos y antibiogramas), CHX y curas locales con NU-GEL®. También se le pautó tratamiento con Preotact® (hormona paratiroidea).

Ante la sospechosa evolución, el aspecto verrucoso de la lesión y su extensión por la cresta alveolar, se le realizaron varias biopsias de hueso y mucosa, donde no se observaron signos histológicos de malignidad.

A los 9 meses de evolución, fue ingresada por fractura patológica en región parasinfisaria de mandíbula. El informe del TC de mandíbula fue: amplia destrucción de la mandíbula que afecta a la hemimandíbula izda, y que se extiende medialmente a la sínfisis y rama horizontal derecha, con desplazamiento de fragmentos óseos sinfisarios y parasinfisarios, con masa de partes blandas y ulceración del reborde anterior del suelo de la boca, con exposición de hueso de la sínfisis (foto 34.6).

Se le volvieron a realizar dos biopsias y fue en la última, en tejido procedente de suelo de boca y encía, cuando le diagnosticaron un carcinoma verrucoso con probable invasión ósea, creciendo sobre una hiperplasia verrucosa.

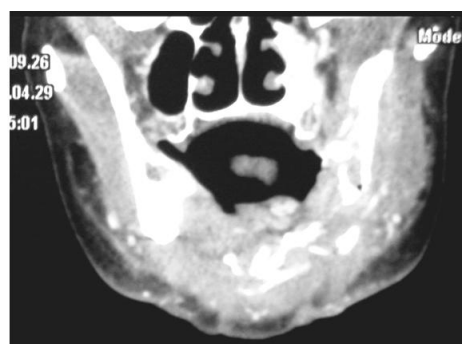
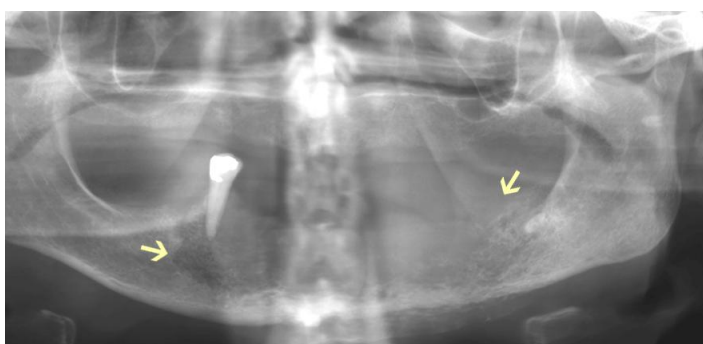
Falleció a los tres meses de dicho diagnóstico.



Fotos 34.1 y 34.2



Fotos 34.3 y 34.4



Fotos 34.5 y 34.6

CASO N° 36

Varón de 68 años, con antecedentes de gastritis crónica atrófica, esófago de Barret, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión) y tromboembolismo pulmonar.

Mieloma múltiple IgG Kappa estadio III-A tratado según protocolo con quimioterapia sin vincristina (antineoplásico que no se debe administrar a pacientes con la forma desmielinizante del síndrome de Charcot-Marie-Tooth), más una dosis total de 96 mg de zoledronato (Zometa®), y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE). En remisión parcial y seguimiento por hematología. Actualmente en tratamiento con prednisona e interferón.

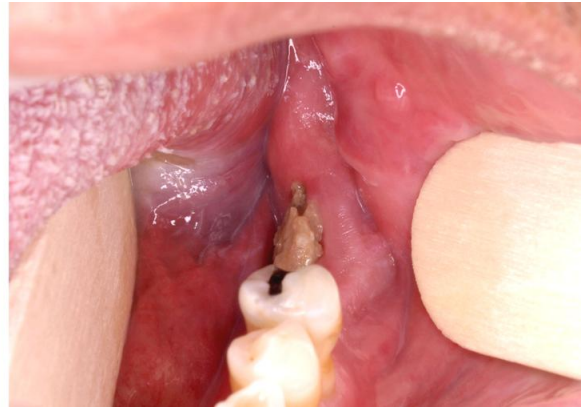
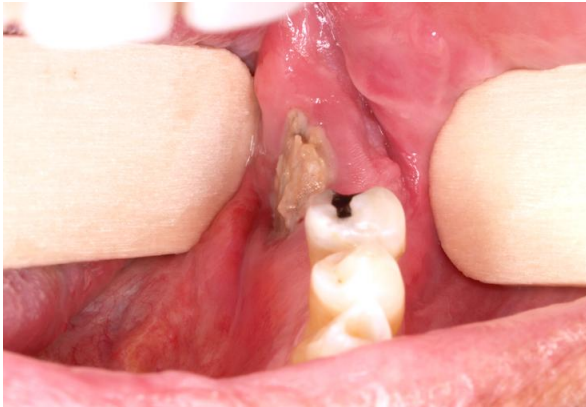
Se hizo revisión bucodental antes de empezar el tratamiento con Zometa® y se le realizó exodoncia del 31.

Acude siete meses después, por presentar en zona del 36-37, dolor y hueso expuesto en borde lingual (fotos 36.1 y 36.2), que parece desencadenado por apoyo de su prótesis dental.

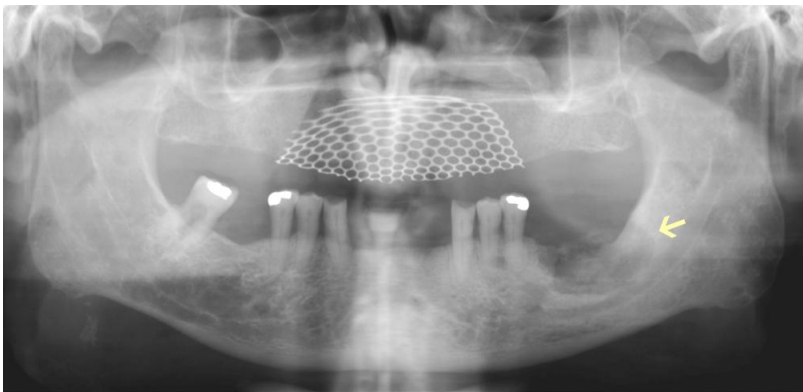
En la ortopantomografía se apreció radiolucidez en dicha zona (foto 36.3).

Se le trató con antibioterapia y CHX.

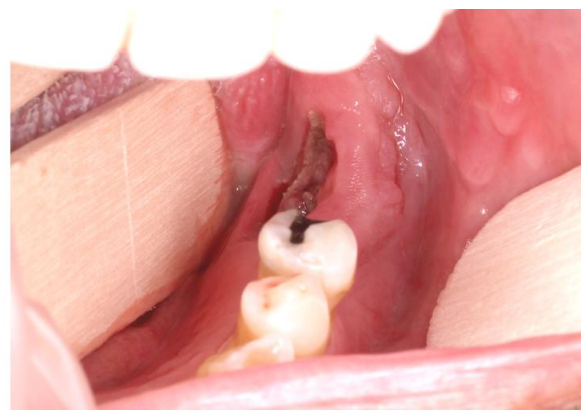
También se le realizó remodelación y eliminación de secuestro óseo, debido a la aparición de una úlcera en lengua por roce con el hueso expuesto (fotos 36.4-36.6). Se le recomendó Aloclair® gel y una férula para aliviar el roce de la lengua. Sigue con revisiones periódicas y ciclos de tratamiento.



Fotos 36.1 y 36.2



Fotos 36.3 y 36.4



Fotos 36.5 y 36.6

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La ONM se ha conocido como un efecto secundario devastador del uso de BFs a largo plazo, aunque realmente, todavía no se ha establecido una relación causa-efecto de estos fármacos sobre la ONM (214).

Desde que fue descrita por primera vez en 2003 (18,125), más de 1000 casos han sido comunicados en artículos científicos, editoriales, cartas al editor y congresos científicos en los que existe una importante asociación entre ONM y BFs (20, 86-88, 127, 215, 216), sobre todo, en pacientes con mieloma múltiple o metástasis óseas de tumores sólidos. Estos pacientes fueron tratados generalmente por vía parenteral con BFs de alta potencia, pero el número de pacientes con ONM asociada a BFs orales para la osteoporosis va en aumento (217).

La verdadera incidencia de la ONM es desconocida. Los estudios publicados son retrospectivos y limitados en tamaños muestrales. Las estimaciones acumulativas de la incidencia varían de 0,8-12 por ciento (145, 218) para los BFs IV, y entre 1/10.000 y < 1/100.000 pacientes por año de tratamiento para los BFs VO (74). Esta incidencia es posible que aumente con la mejora del diagnóstico, duración de la exposición y seguimiento de los casos.

El consenso del panel español de expertos (2008), consideró varios criterios diagnósticos de ONM en relación con los BFs IV (86-88): 1. Paciente que está o ha estado tratado con BF IV; 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 con dolor o fístulas; 3. El hueso expuesto presenta aspecto necrótico; 4. La lesión se presenta de forma espontánea o tras una cirugía dento-alveolar (en especial exodoncias); 5. Ausencia de cicatrización durante un periodo de al menos 6 semanas.

Estos criterios se centran en pacientes oncológicos, pero al existir casos producidos en pacientes no oncológicos, es por lo que decidimos para nuestro estudio utilizar fundamentalmente los criterios de la AAOMS (75-76), pues hacen referencia a tratamientos con BFs en general, sin limitarse a los IV para procesos malignos.

El mecanismo de acción de los BFs permanece poco claro. Son inhibidores selectivos de la acción osteoclástica en el ciclo del remodelado óseo. Por esta

acción antirresortiva, reducen el remodelado óseo y, al acelerar la llamada mineralización secundaria, producen un aumento rápido y detectable de la densidad mineral ósea (90). Parece que también actúan sobre los osteoblastos, disminuyendo la apoptosis y estimulando la secreción de inhibidores del reclutamiento de los osteoclastos (65). Se ha descrito un efecto antiangiogénico, mediante la inhibición de las células endoteliales, disminuyendo su proliferación e induciendo su apoptosis (23).

Siendo fármacos que inhiben la resorción ósea y que se utilizan para la prevención y tratamiento de complicaciones esqueléticas, el porqué se relacionan con ONM es difícil todavía de explicar. Podría contribuir el hecho de que los maxilares son huesos sometidos a una mayor remodelación ósea y que están en contacto directo con el ambiente séptico de la boca (127). Aunque para establecer realmente una relación causal serían necesarios más trabajos de investigación, ensayos clínicos controlados, randomizados, prospectivos y a doble ciego con una $p < 0,05\%$ (71).

En nuestro estudio, el rango de edad es de 42 a 83 años y el promedio de edad de 64,8 años, similar al de otras series, (19, 109, 143, 145, 148). El género femenino es el más afectado (66%), al igual que en la mayoría de las publicaciones (19, 71, 102, 125, 143, 148, 178, 219- 223), aunque en algunas series publicadas aparece más afectado el sexo masculino (109, 145, 174, 224-226).

En las primeras publicaciones, el pamidronato se relacionaba con mayor número de ONM que el zolendronato, sólo o combinado con pamidronato (4, 125, 143, 145, 218, 227, 228). Sin embargo, parece que se invierte la tendencia en los años siguientes, siendo el zoledronato el principal causante de ONM (102, 109, 145, 178, 192, 218, 229-232). En nuestra serie aparece en el 81,5% de los casos. Esto puede ser debido a que es un BF de tercera generación, más potente, y a que se ha utilizado cada vez con mayor frecuencia.

También se van describiendo casos en la literatura y en nuestra propia casuística (18,4%) de ONM asociada a BFs VO, como el alendronato, el ibandronato, el risedronato o el clodronato (4, 44, 71, 102, 125, 224, 229, 230, 233-235). En nuestra serie el 85,7% de los casos asociados a BFs VO, se relaciona con

alendronato y el 14,3% con risedronato, al igual que en otras series (151, 235), posiblemente porque el alendronato es el BF VO más recetado.

El diagnóstico primario o enfermedad de base más frecuente encontrada es el carcinoma de mama (31,5%), al igual que en otras series (19, 102, 127, 178, 220, 222, 236). Aunque en otras publicaciones encontramos que es el mieloma múltiple (4, 145, 148, 218, 224, 229, 233, 237).

Para Jung (238), cada enfermedad subyacente puede tener su propio riesgo inherente al desarrollo de una ONM, debido a la variable esperanza de vida, a los diferentes tratamientos oncológicos, y al intervalo y tipo de BF utilizado.

En cuanto al tiempo de exposición a los BFs, podríamos decir que el riesgo de padecer ONM con los IV empieza a ser significativo a partir de los 24 meses de tratamiento, aumentando después de los 36 meses (65, 71, 145, 231). Es por ello, que la Clínica Mayo recomienda limitar el uso de BFs en MM a 2 años en pacientes estables, e ir disminuyendo la frecuencia de administración, en aquellos que no lo están (39, 47).

En nuestra serie, el tiempo promedio de duración del tratamiento sólo con ácido zoledrónico es de 24,5 meses (9-51 meses).

Los pacientes oncológicos actualmente tienen una esperanza de vida relativamente más larga, por lo que la duración de los tratamientos con BFs es mayor, y su probabilidad de exposición a pamidronato secuencial, seguido por zoledronato también es mayor (222). En nuestra serie 9 pacientes (23,6%) estuvieron en tratamiento con más de un BF.

Con BFs VO se precisa más tiempo y recibir mucha más dosis, ya que su biodisponibilidad es muy pobre. El riesgo aumenta a partir de los 3 años y un límite prudente al tratamiento crónico sería de 5 años (53, 64).

Bone y cols (113), en un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas que recibieron alendronato oral diario (5-10 mg) durante diez años para el tratamiento de la osteoporosis, no encontraron ningún caso de ONM (113). Por el contrario, en otro estudio realizado en los Estados Unidos (239), se concluyó, que incluso el uso a corto plazo de alendronato llevaba a ONM después de ciertos procedimientos dentales.

En nuestra serie, el tiempo promedio de estos pacientes en tratamiento con alendronato es de 7,4 años (32-176 meses). El caso asociado a risedronato llevaba en tratamiento menos de 3 años y había hecho una ventana de 3-4 meses de descanso para la extracción dentaria. Esto nos hace reflexionar nuevamente sobre la influencia de la potencia del fármaco en la aparición de estas lesiones, y que la suspensión del BF no parece evitar la aparición de ONM.

Respecto al tratamiento con una dosis anual de 4 mg IV de ácido zoledrónico, un estudio sobre la eficacia y seguridad en 5 años en la osteoporosis posmenopáusica, mostró que era bien tolerado, eficaz y que no aparecían efectos adversos graves. Sin embargo, los cambios en los marcadores óseos sugerían que este régimen de medicamentos causaba insuficiente reducción de la actividad de remodelación en un tercio de los pacientes (240).

Recientemente se han descrito ONM en pacientes que son tratados con otros agentes, con actividad anti-angiogénica y anti-osteoclástica similar a los BFs, como son el bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular y reduce la vascularización de los tumores) (241-244) y el denosumab (Prolia®) (inhibe la maduración de los osteoclastos al unirse al RANKL, protegiendo al hueso de la degradación) (245). Por lo que es posible, con la terapia a largo plazo y la acumulación de grandes dosis, que se incremente la presencia de casos de ONM.

Stopeck (245) propone la utilización de un término más general para esta patología, que sería “Osteonecrosis de la mandíbula inducida por fármacos”.

Los factores de riesgo o cofactores asociados con la fisiopatología de la ONM, además del tipo, la dosis, la duración del tratamiento y la vía de administración, son muy diversos (126, 135, 137-139).

Así se describen factores relacionados con el estilo de vida (tabaco, alcohol, inactividad, malnutrición, mala higiene dental) (75, 76, 132, 235). En nuestra serie 26,3% de los pacientes eran exfumadores y un 21% eran fumadores. La ingesta ocasional de alcohol aparece en el 5,2% de los casos, pero no encontramos ingesta habitual. Tienen vida sedentaria y realizan poco ejercicio el 81,5% de los pacientes, aunque parece justificado por sus graves y avanzadas enfermedades de base. Ingesta insuficiente de lácteos aparece en el 65,7% de la muestra y un

aporte exógeno de calcio, con o sin vitamina D en el 55,2% de los casos (este dato no está especificado en otras publicaciones consultadas).

Con respecto a la salud bucal, encontramos una ausencia de higiene dental en el 21% de los casos; un alto porcentaje de piezas dentarias ausentes (promedio 13,4-17,8); un escaso tratamiento dental conservador (15,7%) y una generalizada afectación periodontal. Por lo que consideramos, al igual que otros autores (22, 94, 137, 218, 231), que la higiene bucal deficiente y la presencia de infecciones dentales y/o periodontales, son un posible factor de riesgo para el desarrollo de la ONM.

En otros estudios no se aprecia esta asociación (222, 232, 246), y una reducción en la altura del hueso residual, puede ser el resultado de enfermedad periodontal crónica, sin que ello implique ninguna actividad aguda. Es por tanto, un marcador de antecedentes de la enfermedad, y no de enfermedad aguda e intensidad de la actividad. Esto sería más apropiado para apoyar la hipótesis, de que las pobres condiciones periodontales podrían aumentar la susceptibilidad de ONM.

Todos nuestros pacientes son de raza caucásica, considerada en algún estudio (109) como un factor de riesgo en comparación con la raza negra.

Respecto a medicaciones concomitantes, en nuestra serie, encontramos una asociación con la exposición a fármacos quimioterápicos en todos los pacientes oncológicos (81,5%) y a corticosteroides en un 65,7% de los casos, por lo que podemos considerar, al igual que otros autores (74, 76, 221, 222, 230, 232, 247-249), que hay una asociación negativa entre ONM y la exposición al tratamiento con corticosteroides.

Boonyapakorn y cols (250) consideran que el riesgo para el desarrollo de la ONM aumenta con el uso a largo plazo de los BFs (> 2,5 años), las extracciones dentales y la cirugía dental. Por el contrario, no consideran factores de riesgo, el tratamiento con quimioterapia de alta dosis, el autotrasplante de células madre, ni el tratamiento con corticosteroides, con talidomida o con bortezomib.

Protectores gástricos toman el 76,3% de la muestra y tranquilizantes el 68,4% (datos no especificados en otras publicaciones).

Las enfermedades concomitantes más frecuentes encontradas son: hipertensión arterial (50%), al igual que en otras series (239, 251); diabetes (36,8%) y artrosis

(26,3%). En algunas publicaciones (76, 131, 135, 136), se considera que la diabetes es un factor de comorbilidad que debe ser evaluado con mayor detalle. En nuestra serie, en los tres grupos de pacientes, encontramos una glucemia promedio por encima de los valores normales, por lo que pudiera existir relación y será objeto de posteriores estudios.

Entre los pacientes oncológicos, encontramos diagnóstico previo de osteoporosis en un 10,5% de casos, considerado por algunos estudios un factor sistémico de riesgo (76, 231).

En nuestra serie de siete casos de ONM, en relación con BF VO. La edad media es de 74 años (63-82). Cuatro pacientes (57,1%) tienen diabetes tipo II. Dos pacientes (28,5%) toman tratamiento corticoide de forma concomitante, y sólo una paciente es fumadora.

La localización maxilar más frecuente es la mandíbula (78,9%), coincidiendo con el resto de las publicaciones (4, 18, 19, 71, 102, 125, 143, 145, 148, 178, 192, 220-222, 224-227, 230, 233, 247, 252, 253). En esta mayor afectación de los maxilares respecto a otros huesos, parece que influye el estar relacionados a través del ligamento periodontal con los dientes. Esto favorece los mecanismos y vías de propagación de las infecciones de origen odontógeno y periodontal. La delgadez de la mucosa de revestimiento de los maxilares la hace susceptible de distintos factores traumáticos, provocando lesiones ulcerativas y comunicación del hueso con el medio bucal, o la irrigación vascular de tipo terminal en la mandíbula (148).

Otra teoría considera que los BFs se acumulan en el hueso alveolar, ya sea en la mandíbula o en el maxilar superior, produciendo toxicidad del tejido blando circundante (116).

Las lesiones han sido observadas más comúnmente en áreas con mucosa delgada que recubre prominencias óseas, como torus, exostosis óseas y línea milohioidea de la mandíbula, pero no hay datos disponibles para proporcionar estimaciones de riesgo para las estructuras anatómicas y ONM (137).

Nosotros sólo encontramos un caso de ONM en torus lingual asociado a BF VO. La distribución de las lesiones maxilares en nuestra serie está representada en la figura 14.

Los pacientes con lesiones en el reborde milohioideo, torus lingual, o con móviles fragmentos necróticos, pueden presentar en la lengua ulceraciones traumáticas muy dolorosas, que le producen grandes dificultades para comer y tragar, afectando negativamente la calidad de vida y dificultando la toma de medicación y la adecuada ingesta nutricional. En nuestra serie aparecen estas lesiones en un 10,5% de los pacientes. Treister (254), recomienda para su tratamiento, suavizar el hueso o eliminar el secuestro, en algún caso corticoide intralesional, y en los pocos casos en que estas medidas no son eficaces, una prótesis de protección para facilitar la cicatrización de los tejidos.

Exodoncias previas a la instauración de ONM es el factor desencadenante conocido más importante (57,8%); otras series abarcan desde un 38% (127) hasta un 86% (125). Sin embargo, existen casos de ONM de aparición espontánea (126), en nuestra serie el 31,5% de los casos.

Algunos autores (4, 255), consideran las extracciones dentarias como el principal factor desencadenante de la ONM, siendo una diferencia importante y significativa respecto a la osteorradionecrosis (ORN), donde la mayoría de los casos aparecen de forma espontánea.

Pazianas (256) en su estudio retrospectivo, no encontró asociación significativa entre el uso de BFs VO y un mayor riesgo de ONM tras cirugía de la mandíbula. Yarom (257) manifestó discrepancias importantes, entre el diseño del estudio y las conclusiones obtenidas por Pazianas (256); basándose en que la mayoría de los pacientes y controles del estudio habían utilizado el BF VO menos de 1,73 años; no incluía la dosis estimada acumulada de BFs VO; se basaba en una historia de cualquier cirugía de mandíbula; y consideraba que la muestra era muy pequeña para descartar cualquier forma de asociación entre el uso de BFs VO y ONM. De hecho, recomienda que al igual que con otros medicamentos, que requieren un control específico por riesgo de efectos adversos, los pacientes que toman BFs VO, deben ser remitidos de forma rutinaria para revisión y seguimiento de su salud dental, porque algunos podrían estar en riesgo de desarrollar ONM a largo plazo.

El primer síntoma más frecuente en nuestros pacientes es dolor (44,7%), coincidiendo con otros estudios (159), aunque el hueso expuesto estaba presente

en la primera exploración clínica en el 89,4% de los casos, siendo un criterio de diagnóstico importante como se acepta por la mayoría de los autores (77, 87, 88, 217).

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo son enzimas u otras proteínas secretadas por los osteoblastos u osteoclastos, o bien sustancias producidas durante la formación o la degradación del colágeno tipo I, la principal proteína que forma la matriz orgánica del hueso. Estas proteínas son liberadas al torrente sanguíneo durante los procesos de formación y/o reabsorción ósea, pudiendo ser determinadas posteriormente en sangre y en orina. Los marcadores relacionados con los osteoblastos, y que reflejan actividad osteoblástica, son denominados marcadores de formación ósea [osteocalcina, P1NP], y los relacionados con los osteoclastos, se denominan marcadores de resorción ósea [beta-Crosslaps (beta-CTX), fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR), uniones cruzadas N-terminal (s-NTX) y C-terminal (s-CTX) telopéptido del colágeno tipo I].

Los marcadores óseos proveen una información complementaria a las mediciones de la densidad mineral ósea, pues nos indican cual es el estado del remodelado óseo (258, 259), valorando indirectamente, la actividad tanto del osteoblasto, como célula formadora de hueso, como del osteoclasto, como célula resorptiva. Además, los marcadores permiten monitorizar la terapia antirresorptiva de un paciente y observar los cambios más rápidamente de lo que permite la medición de la densidad mineral ósea.

Elevación de marcadores de remodelado predice una pérdida de masa ósea más rápida. Algunos autores (258, 259), consideran que el uso combinado de la osteocalcina y el beta-CTX podría ser útil en la detección temprana de las metástasis óseas del cáncer de mama, lo que puede mejorar los resultados de la enfermedad.

En nuestra serie encontramos valores elevados de dichos marcadores, en el grupo de pacientes afectados de ONM que tenían una neoplasia de base. Así, en la tabla 32, se observa que los valores séricos tanto de osteocalcina como de P1NP (ambas sustancias que indican actividad osteoblástica), duplican los valores obtenidos en los pacientes en los que existe una osteoporosis de base (27.4

ng/mL frente a 10.3 ng/mL). El escaso tamaño muestral no permite realizar comparaciones estadísticas, aunque pensamos que las diferencias son evidentes. Este aumento de los valores de formación, indicaría la existencia de una marcada actividad osteoblástica, que es precisamente uno de los hallazgos que se han descrito en los pacientes afectos de neoplasia, sobre todo en los cánceres de mama y próstata, además, como indicábamos previamente, estos marcadores se utilizan también, como detectores precoces de las metástasis óseas. En nuestra serie, precisamente, es el cáncer de mama la neoplasia más frecuente.

Por otra parte, en los mismos pacientes se aprecia una supresión de la actividad del osteoclasto. Así los valores séricos beta-crosslaps son menos de la mitad de los que obtenemos en los pacientes afectos de osteoporosis. Creemos que este hecho se debe a que las dosis de BFs empleadas en los pacientes con neoplasia son muy superiores a la usadas en la osteoporosis, y ello conlleva a una mayor supresión de la actividad del osteoclasto, tal y como se refleja en sus marcadores bioquímicos. No se observa lo mismo con la FATR, pero este marcador está considerado como menos sensible que el beta-crosslap, como indicador de la resorción ósea. Los valores séricos de PTH son similares en todos los pacientes y los valores medios de vitamina D, medida por su metabolito activo, la 25-HCC, están por encima de los 20 ng/mL, que de momento se consideran como ideales, si bien es verdad, que algunos autores ya indican la necesidad de cifras mas elevadas de 25-HCC, aunque este tema, se aleja de los objetivos de nuestro estudio.

En algunas series, se ha descrito la existencia tanto de hipocalcemia como de hipofosfatemia, pero es cierto, que estos efectos secundarios, se producen sobre todo en el momento inmediato a la administración del fármaco (260). En nuestra serie, los valores séricos tanto de calcio como de fósforo han sido normales y no hemos detectado hipocalcemia, pero ello puede deberse a que hemos efectuado los estudios bioquímicos separados del momento de la administración del BF, para evitar los cambios agudos descritos.

Marx y cols (151) determinaron que podía utilizarse el marcador bioquímico de remodelado óseo “telopéptido C-terminal del colágeno de tipo I” en suero (sCTX), como test predictivo para valorar el riesgo de ONM en individuos que toman BFs.

Este estudio ha sido posteriormente cuestionado por otros autores (74, 126, 167-171), quienes no están de acuerdo con dichas recomendaciones.

En nuestro país, se ha llegado a producir una especie de “alarma” entre los profesionales de la odontología, con la difusión de circulares, notas informativas, etc, en las que se recogía la necesidad de realizar una determinación sérica de CTX y en función de sus resultados, establecer el “riesgo” de aparición de la ONM. El problema ha sido de tal magnitud, que motivó la elaboración de un documento de consenso, firmado por la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM), con la totalidad de Sociedades científicas dedicadas a la osteoporosis, así como, con la totalidad de sociedades de odontología y cirugía maxilofacial y en el mismo se llegó al acuerdo, entre otras conclusiones, de desestimar el sCTX como predictor del riesgo de desarrollar ONM (126).

Incluso el grupo de trabajo de la ASBMR, que había publicado un documento de posición sobre la ONM (172), publicó un addendum en el que aclaraba que los valores de sCTX no podían tomarse como un “patrón oro” que permitiera predecir o no el desarrollo de ONM tras una intervención quirúrgica dental (159).

Con respecto a la estimación de la densidad mineral ósea, hemos encontrado en los pacientes afectos de neoplasia, unos valores muy elevados de DMO tanto en la columna lumbar, L2-L4 con un T-score de 1,24; como en la cadera, con un T-score de 0,07 (algo menor, pero valores correspondientes al pico de masa ósea que se produce a los 30 años). De ser válidas, estas determinaciones indicarían la existencia de una DMO normal, incluso con valores por encima de la media. Creemos que esto no es cierto y que los mismos se deben, por una parte, a la existencia de metástasis óseas en un elevado porcentaje de pacientes, así como a la presencia de afectación ósea en el mieloma múltiple y por otra, a la existencia de fracturas, como veremos mas adelante. Precisamente por esta afectación, se estableció la indicación del BF. En nuestra opinión, creemos que la enfermedad de base y la afectación ósea coexistente invalida los valores densitométricos, tanto en la columna lumbar como en la cadera (cuello femoral y total de cadera), y no que los BFs administrados a dosis tan elevadas producen un incremento tan marcado de la DMO.

En cambio, los valores ultrasonográficos, que podrían dar información sobre la calidad del hueso (212), no muestran aparentemente grandes diferencias, ni en el SOS, ni en el BUA, ni en el QUI. No disponemos de estudios publicados al respecto para poder comparar nuestros resultados.

Un hallazgo que consideramos muy interesante, es el hecho de que los pacientes de nuestra serie, afectos de ONM, presentan al menos una fractura vertebral en más de la mitad de los casos, concretamente el 52%. De forma muy llamativa, en los pacientes con mieloma múltiple, la prevalencia de fracturas vertebrales alcanza el 70%, pese a que todos ellos, son pacientes tratados con dosis muy elevadas de BFs. Posiblemente, estas fracturas, se deban a la enfermedad de base.

El manejo de estos pacientes es realmente dificultoso, la evaluación radiográfica en estadios iniciales puede dar resultados negativos (35, 78, 159), aunque todos nuestros pacientes tenían en la ortopantomografía, un patrón moteado o lítico en consonancia con la zona ósea expuesta o la pérdida de hueso.

Al ser una patología de reciente aparición, no hay tratamientos estandarizados, sino que dependen, de cada caso individual, de su evolución y de la decisión del equipo médico responsable. Además, es una patología de difícil tratamiento, porque es más frecuente en pacientes que suelen tener una calidad de vida previamente limitada, por graves enfermedades oncológicas, en nuestra serie el 81,5% de los casos.

Hasta ahora, el primer objetivo del tratamiento es intentar controlar las infecciones secundarias y el dolor, prevenir la extensión de la lesión y el desarrollo de nuevas áreas de necrosis (151, 158); así como, transmitir al paciente la importancia de su higiene bucodental, cuidado de sus prótesis y evaluaciones regulares por parte de su odontoestomatólogo.

La terapia farmacológica se basa principalmente en la antibioterapia y aplicación de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% (88, 151, 173, 182), para facilitar la autorreparación de la zona y detener la progresión de la enfermedad local, ya que, estos pacientes pueden vivir con algo de hueso expuesto, que en sí no es doloroso y les sirve para apoyar la función mandibular (261).

En nuestra serie el antibiótico más utilizado es la amoxicilina/clavulánico al igual que en la mayoría de las publicadas (163, 182), con ciclos continuos o intermitentes durante como mínimo 15 a 30 días. Es aconsejable tomar un cultivo para realizar antibiograma antes de iniciar tratamiento antibiótico (182), y/o en casos de mala evolución clínica. En nuestra serie se realizaron en el 42% de los casos.

Recientes estudios (94, 262), sugieren un papel clave de las biopelículas microbianas en la patogénesis de ONM, lo que tiene importantes implicaciones terapéuticas, para reducir la morbilidad y los costos asociados con esta condición. La biopsia del hueso expuesto se hará ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología que motivó la utilización intravenosa de los BFs, de modo primario o metastático, especialmente si se trata de enfermos con antecedentes de mieloma múltiple. En nuestra serie, se realizaron en los casos (31,5%) de larga o mala evolución clínica. En los pacientes en tratamiento con BFs VO, se deberá hacer ante la sospecha clínica de que se trate de un carcinoma epidermoide oral (162, 263).

Hansen (92) ha demostrado una asociación topográfica entre colonias de *Actinomyces* e hiperplasia pseudoepiteliomatosa en pacientes con ONM.

En el caso N° 34 de nuestra serie, asociado al uso de risedronato, realizamos varias biopsias sucesivas ante la sospecha de carcinoma, por el aspecto verrucoso que mostraba la lesión y la extensión por la cresta alveolar. Los informes de anatomía patológica no nos diagnosticaban signos histológicos de malignidad, sino de hiperplasia epitelial verrucosa con displasia leve focal, necrosis ósea y microorganismos compatibles con *Actinomyces*. En una 5ª biopsia, que se le hizo tras presentar fractura de la mandíbula, se le diagnosticó un carcinoma epidermoide verrucoso. La duración del proceso, desde el inicio de la ONM hasta que falleció fue de 11 meses. No conocemos ningún caso publicado con esta evolución.

Los BFs no son metabolizados y por ello, pueden persistir en el hueso durante meses y a veces años tras la supresión del fármaco. Por ello, algunos (71, 109, 138, 153, 264, 265), consideran que la suspensión del BF no parece evitar la aparición o acelerar la recuperación de la ONM. Incluso, las recurrencias fueron

vistas meses después de interrumpir el tratamiento con BF (109, 266), y además, podría dar lugar a la reaparición del dolor en los huesos y a la progresión de las metástasis o lesiones osteolíticas (265).

Pero en nuestra serie, observamos mejoría clínica en 65,7% de los casos, y en los relacionados con BFs VO el 71,4%, presentaron mejoría clínica a los 5 meses de promedio (4-7 meses) tras la suspensión del BF, coincidiendo este resultado con otros autores (18, 125, 151).

La decisión de suspender los BF IV en pacientes oncológicos con ONM, debe tomarla el oncólogo en colaboración con el estomatólogo u odontólogo y/o cirujano máxilofacial. (18, 71, 77).

El problema surge porque, a fecha de hoy, no se puede predecir qué pacientes van a desarrollar una ONM, ya que no existen factores sistémicos en el individuo o a nivel oral, que así nos lo puedan indicar, para tenerlo presente ante tratamientos odontológicos quirúrgicos (163).

El tratamiento conservador o mínimamente agresivo parece la conducta más recomendable (4, 76-78, 196, 267), ya que, no hay un consenso en el manejo de la ONM. Pero es difícil en la práctica mantener a estos pacientes con analgésicos y antibióticos durante periodos prolongados.

La terapia con oxígeno hiperbárico no ha sido efectiva en limitar la progresión de este proceso (4, 71, 77, 78, 145, 159, 165, 193), aunque se ha descrito algún caso de desaparición del dolor con el uso de oxígeno hiperbárico asociado a antibióticos (194).

Sin embargo, la oxigenación mediante la cámara hiperbárica es una opción, para ayudar a conseguir el éxito del tratamiento en pacientes con osteorradionecrosis (ORN), ya que tiene efectos benéficos sobre la angiogénesis vascular, la reperusión de la isquemia, la neocolagenización y la mayor difusión del oxígeno. Esto nos hace recordar, la diferencia etiopatogénica de la ONM respecto a la ORN, proceso en el que el hueso irradiado es incapaz de reaccionar ante una infección, debido a la lesión vascular y a la alteración de la respuesta inflamatoria. En pacientes con ONM y fístulas a nivel cutáneo, planteamos en una publicación reciente (185), un tratamiento conservador innovador, mediante la realización de curas locales, antibioterapia oral y colutorios de CHX. Con el siguiente protocolo:

1. Antibioterapia vía oral:

- Amoxicilina/clavulánico 1000/62.5 mg (AugmentinePlus®), 2comp/día, 30 días.
- Metronidazol 250 miligramos (Flagyl®), 2 comp/8 horas, 10-20 días (opcional)

2. Enjuagues con clorhexidina 0.12% (Bexident encías®), 3-4 veces/ día.

3. Tratamiento local de las fístulas mediante:

- Lavado de las lesiones con suero fisiológico.
- Irrigación con 4 mililitros de solución para perfusión IV de ciprofloxacino 2 mg/ml.
- Aplicación de hidrogel con alginato (Nu-Gel®) directamente dentro de la fístula.

Estas curas se realizan diariamente hasta conseguir el cierre de las fístulas. Posteriormente, se les hace seguimiento con revisiones semanales para comprobar la evolución.

Las fístulas orales y cutáneas desaparecieron a las 2-3 semanas de tratamiento, y no se han apreciado recidivas a largo plazo (> 12 meses). La exposición del hueso maxilar disminuye notablemente de tamaño, aunque no desaparece por completo. En cualquier caso, hay una mejoría de otros síntomas, no hay dolor, tumefacción, ni impotencia funcional. Por ello, pensamos que este protocolo puede ser útil en aquellos pacientes que sufren dolor y fistulización cutánea, secundaria a ONM por BFs para mejoría de sus lesiones, hasta tanto, pueda llevarse a cabo un tratamiento definitivo. Actualmente, lo realizamos en todos los pacientes que presentan fistulización, ya sea oral o extraoral. En nuestra serie se realizó en 17 casos (44,7%).

Diversas publicaciones (186, 187, 268), apoyan una modalidad de tratamiento alternativo para las ONM refractarias al tratamiento con antibióticos, enjuagues y desbridamientos locales menores, añadiendo un concentrado de plaquetas enriquecido con factores de crecimiento.

Es una técnica que usa los propios factores de crecimiento de los pacientes para acelerar la cicatrización de las heridas y estimular la proliferación y diferenciación de los osteoblastos. Las plaquetas funcionan como vehículo portador de factores de crecimiento y de otras proteínas que desempeñan un papel importante en la biología ósea, acelerando y favoreciendo el proceso de reparación y regeneración.

Se obtiene de la propia sangre del paciente y este PRP (plasma rico en plaquetas) tiene el 100% de las plaquetas presentes en el volumen de sangre centrifugada, fibronectina, fibrina (osteoconductora) y la totalidad de los leucocitos (acción antimicrobiana local).

El uso de PRP reduce los tiempos de cicatrización y regeneración a la mitad y el posoperatorio mejora de manera notable. Al ser un material extraído de la sangre del propio individuo, no tiene efecto antigénico, por lo que se descartan fenómenos de rechazo, alergia o reacción de cuerpo extraño.

En nuestra serie, lo aplicamos en ocho casos en estadio II (21%), y a dos de ellos de forma bilateral. Se comprobó buena evolución clínica de estos pacientes, que salvo los fallecidos a consecuencia de su enfermedad de base, se mantienen asintomáticos y sin hueso expuesto, tras un tiempo promedio de 14 meses.

El desbridamiento quirúrgico no es completamente efectivo en erradicar el hueso necrótico, y los tratamientos quirúrgicos abarcan desde: secuestrectomía, maxilectomía y mandibulectomía parcial o total, siendo muy difícil obtener márgenes quirúrgicos con tejido óseo viable (151, 158, 163).

Existe un alto grado de recidivas, las complicaciones postoperatorias son significativas y en muchos casos, da lugar a más exposición ósea (109, 190). Por ello, el tratamiento de las lesiones avanzadas (estadio III) es muy discutido, y es menos predecible que en otros casos de necrosis ósea, como en los casos secundarios a radioterapia (76).

Alons (269) encuentra posibles diferencias en las respuestas al tratamiento, en función de la potencia del BF relacionado con la ONM, y propone un protocolo con buenos resultados, en casos relacionados con BFs de potencia baja (alendronato) y media (pamidronato). Consiste en un desbridamiento quirúrgico del fondo del tejido infectado y necrótico, el redondeo del hueso afectado, y el cierre primario sin dejar espacio muerto, además de tratamiento antibiótico (penicilina y metronidazol) por vía intravenosa durante 1 semana, seguido por la administración por vía oral durante 3 semanas.

Williamson (270) consigue resultados alentadores, añadiendo al tratamiento con antibiótico y clorhexidina, un desbridamiento quirúrgico del hueso necrótico y el

cierre primario sin tensión, ya que, muchos casos no responden al tratamiento conservador, y la infección y la destrucción ósea es progresiva.

Debido a que el tratamiento es complejo, y de dudosa eficacia, nuestro principal objetivo debería ser la prevención, y la correcta información a los pacientes, coincidiendo en dicho enfoque, con otros muchos autores (74, 78, 84, 87, 136, 158, 196, 197, 271-274), que consideran la prevención y la coordinación de la atención médica y dental muy importantes para prevenir su aparición.

Antes de comenzar un tratamiento con BF: el médico que va a realizar la prescripción, debe remitir al paciente a su estomatólogo u odontólogo para exploración clínica y radiológica de la cavidad oral, diagnóstico de cualquier patología que presente, realización de tratamientos que precise y planificación de revisiones periódicas.

Si precisa tratamientos dentales invasivos (exodoncias, cirugía periodontal, eliminación de torus, etc) algunos autores (71, 73, 76, 77, 85, 273), aconsejan retrasar al menos un mes el comienzo del tratamiento con BF y realizarlo bajo profilaxis antibiótica con penicilina y enjuagues de CHX al 0,12%, (en alérgicos azitromicina, metronidazol y quinolona o eritromicina y metronidazol).

Si el paciente está en tratamiento con BF: igualmente debe ser remitido para su valoración bucodental y realización de los tratamientos que precise de la forma más conservadora, evitando en lo posible, las extracciones y procedimientos quirúrgicos (65, 155). Si no es posible, y tiene que ser sometido a una extracción o a cirugía de manera absolutamente necesaria, debe realizarse con cobertura antibiótica y de clorhexidina. Previamente al tratamiento se debe realizar consentimiento informado escrito, especificando que se ha informado exhaustivamente al paciente de esta posible complicación (86, 133, 248).

Según la AAOMS (76), los pacientes que llevan menos de 3 años en tratamiento con BF VO y no tienen otros factores concomitantes como tratamiento crónico con corticoides, no precisan alteración o retraso en el tratamiento quirúrgico oral necesario. Posición que comparten otros autores (256, 275), dado que la incidencia de ONM en pacientes que toman BFs VO para osteoporosis parece muy baja. Si toman corticoides o llevan más de tres años de tratamiento, habría

que valorar suspender el BF 3 meses antes y después del mismo, pero no se conoce con certeza si esto podrá prevenir la aparición de ONM (76, 159).

En el reciente consenso nacional de la SEIOMM (126), se ha elaborado un algoritmo para el manejo de los pacientes que reciben BFs a dosis de osteoporosis, en el cual, utilizan la edad mayor de 70 años, la presencia de fracturas previas y el T-score, para valorar si procede suspender el BF ante un paciente con necesidad de cirugía dento alveolar.

En nuestra casuística asociada a BF VO, encontramos una edad media de 74 años y fracturas previas el 43% de los casos. Consideramos que estos pacientes tienen un elevado riesgo de nuevas fracturas por fragilidad, pese a los valores densitométricos, como ya hemos comentado previamente.

Cualquier tratamiento no estrictamente necesario debería evitarse. Se contraindican los implantes dentales (62, 65, 82, 134, 155, 201, 205, 276), y los procesos invasivos relacionados con la estética dental (71).

La AAOMS (76) indica que no está contraindicada la colocación de implantes dentales en aquellos pacientes que han tomado BFs VO durante menos de tres años y que no presenten factores de riesgo tales como la toma de corticoesteroides o una edad superior a los 70 años.

Algunos autores (277-280) han publicado series de pacientes que tomando BFs VO, algunos con más de 3 años de tratamiento, les colocaron implantes dentales con buenos resultados, y sin ningún caso de ONM. Por ello, es necesario un mayor número de estudios longitudinales de colocación de implantes dentales en pacientes que tomen BFs VO, para determinar la seguridad de este procedimiento en este tipo de pacientes (134, 205).

Algunos autores (18, 65, 281), ante un diente no restaurable, consideran preferible la endodoncia y amputación de su corona, antes que la extracción. Aunque habría que reflexionar, sobre la situación de pacientes sin posibilidades económicas para ese tratamiento conservador, a los que en ocasiones se les niega la extracción dentaria por riesgo de ONM, presentando piezas careadas, restos radiculares, etc., con dolor, dificultad para colocar o renovar prótesis y que deben seguir tratamientos médicos muy prolongados.

En un estudio (282), que realizamos en las consultas de odontología de Atención Primaria, del Servicio Canario de Salud en Las Palmas de Gran Canaria, comprobamos que nuestros pacientes no son debidamente informados por el médico prescriptor, de la necesidad de revisión de su salud bucodental, valoración de posibles factores irritativos y motivación en hábitos correctos, antes de iniciar tratamientos con BFs.

Tampoco son informados de los riesgos de sufrir ONM tras una extracción dentaria. En la práctica, los pacientes llegan a ocultar dichos tratamientos, por las dificultades encontradas para las extracciones dentales necesarias.

Existen diversas publicaciones de casos relacionados con el uso de prótesis dentales como factor desencadenante (146, 233, 234, 237, 261). En nuestra serie, tres casos (7,8%) están relacionados con lesiones por prótesis removibles en mandíbula (dos tenían prótesis parcial que se quitaban para dormir y uno tenía prótesis total que no se quitaba para dormir). Dichos pacientes estaban relacionados con BF IV y portaban también prótesis completa superior.

Por ello, consideramos imprescindible revisar y ajustar adecuadamente las prótesis dentales, recomendar retirarlas por la noche y motivar al paciente en hábitos correctos de higiene y alimentación. Igualmente, programar revisiones periódicas de la cavidad oral (65, 71). En caso de aparición de úlceras por roce o apoyo de prótesis, la prótesis debe ser retirada y el paciente se revisa a los 7-10 días. La ausencia de curación o la exposición de hueso necrótico, obligan a remitir al paciente a un centro de referencia para el diagnóstico, control y tratamiento de la enfermedad (70).

Es necesario informar al Sistema Nacional de Farmacovigilancia de los casos clínicos relacionados con dicha medicación. Aunque se necesita una mejor coordinación de sus iniciativas relativas a la seguridad (283).

Nuestra serie de 38 casos (marzo 2007- diciembre 2009), es una de las más amplias a nivel nacional, según revisión bibliográfica, y una de las más completas presentadas, ya que, estos pacientes han sido diagnosticados y seguidos periódicamente, tratados según su evolución clínica y con diversos tratamientos durante el estudio.

A nivel internacional, existen series con mayor número de pacientes (4, 125, 192, 218), aunque son estudios retrospectivos que conllevan algunas desventajas, como son, las dificultades para obtener y validar la información de los pacientes o de sus expedientes médicos, y el uso de diferentes criterios diagnósticos anteriores a los consensos.

La disminución progresiva en la aparición de casos detectada en nuestra serie (de 19 casos en 2007, a 8 casos en 2009), podemos achacarla al mayor y mejor conocimiento sobre esta patología y a las medidas de prevención adoptadas en los pacientes en tratamiento con BFs (199). Además, parece que continúa esta tendencia, ya que a finales de mayo de 2010, sólo hemos diagnosticado dos nuevos casos (uno asociado a zolendronato y otro en relación con risedronato).

Por ello, nos reafirmamos en que la prevención es la mejor forma de enfocar este problema.

Un 31,6% de nuestros pacientes han fallecido a consecuencia de sus enfermedades oncológicas de base; un 44,7% permanecen estables sin signos de infección, con o sin hueso expuesto y un 23,7% siguen con signos de infección, a pesar de los diversos tratamientos farmacológicos recibidos. Padeciendo un tiempo promedio de $19,4 \pm 13,6$ meses de evolución con ONM, éste dato no suele estar especificado en la mayoría de las publicaciones, pero es mayor que el encontrado en otra serie (22-24 meses) (261).

Nuestro objetivo en estos momentos sería poder hallar factores, bien orales, sistémicos, radiológicos o a través de determinaciones analíticas sanguíneas, que nos ayuden a identificar los pacientes de riesgo.

Se están realizando ensayos clínicos sobre medicamentos que inhiben la función y actividad de los osteoclastos, que han incorporado evaluaciones dentales y de osteonecrosis mandibular. El Southwest Oncology Group pondrá en marcha un registro prospectivo de los pacientes con enfermedad ósea metastásica tratados con BFs IV y el registro de Alemania de ONM creado en 2004, ahora contiene datos sobre 600 pacientes. Futuros estudios clínicos y de translación son necesarios para investigar la patogénesis de la ONM, identificar los factores de riesgo para su desarrollo y crear los medios necesarios para su detección y gestión (222).

Tablas

Tabla 5. Publicaciones que describen casos de ONM en asociación con BFs (>10 casos).

AUTORES	ONM	SEXO	ENFERMEDAD DE BASE				BISFOSFONATOS	HISTORIA DENTAL	LOCALIZACIÓN
	N	MUJER/HOMBRE	MM	CM	CP	O	Duración promedio del tratamiento Otros datos		
BADROS ⁽¹⁰⁹⁾ (2006)	22	5/17	22				PAM; ZOL Tto.: 101 (meses)	54 %	NS
BAGAN ⁽¹⁴³⁾ (2005)	10	8/ 2	4	6	0	0	PAM:40%; ZOL:20%; PAM+ZOL:40% Esteroides (4)	Extracciones: 70%	Mandíbula : 5 Mandibula y maxila: 5
BAGAN ⁽¹⁹⁾ (2006)	20	15/ 5	9	10	1	0	PAM: 15%; ZOL:45%;PAM+ZOL:40% Tto.: 29 (meses)	11 (55%)	Mandíbula:11; Maxila:1 Ambas: 8
BAMIAS ⁽¹⁴⁵⁾ (2006)	17	7/ 10	11	2	3	1	PAM +ZOL: 9; ZOL:7; ZOL+ IBN: 1 Tto.: 20 (meses)	13 (76%)	Mandíbula: 14 Maxila: 3
BEDOJNI ⁽²³⁷⁾ (2008)	11	7/4	5	4	1		PAM: 1; ZOL: 2; PAM+ZOL:8 Tto.:37 (meses)	Extracciones: 8 Prótes:1;Espon:2	Mandíbula:8 Maxila: 3
BIASOTTO ⁽²¹⁹⁾ (2006)	12	9/3	4	6			ZOL:12	8	Mandíbula:8; Maxila:3 Ambas:1
BOONYAPAKORN ⁽²⁵⁰⁾ (2008)	22	11/11	10	5	5		ZOL:14; PAM: 3 PAM+ZOL: 4;ZOL+IBAN:1 TTo (zol): 26 meses	Extracciones:17	Mandíbula: 13 Maxila: 6; Ambas:3
CARMAGNOLA ⁽²³⁷⁾ (2008)	20	12/8	6	6	3		ZOL:19 ; ZOL+PAM: 1 Tto: 21 (meses)	Extracciones: 50%	NS
CASTILLO ⁽²⁸⁴⁾ (2007)	12	8/4	4	4	3	1	ZOL; PAM;ALN: NS Corticoides (33,3%)	Extracciones: 66,6%	Mand:58,3%;Maxil:25%; Ambas 16,6%
CLARKE ⁽²²⁴⁾ (2007)	25	10/ 15	20	2	1	2	PAM: 10; ZOL: 5 PAM+ZOL: 8; ALN: 2	11	Mandíbula: 19 Maxila:6
DANEMANN ⁽²³³⁾ (2006)	23	NS	10	7	1	3	PAM: 1; ZOL: 14 ; PAM+ZOL: 5; ALN :3 Tto: ZOL: 28,6 (meses); PAM o PAM+ZOL: 40 (meses); ALN: 5(años)	Extracciones: 10 Endodoncia: 2; Prótesis: 2 Q. periodontal : 9	Mandíbula:17 Maxila: 4 Ambas: 2
DIEGO ⁽²²⁶⁾ (2006)	10	4/6	3	2	2		ZOL:10	Extracciones: 10	Mandíbula:6;Maxila:3 Ambas: 1
DIMITRAKOPOULOS ⁽¹⁴⁴⁾ (2006)	11	NS	5	1	2		ZOL: 54%; PAM+ZOL: 45,5%	NS	NS
DORE ⁽¹⁷⁸⁾ (2009)	15	12/3	4	9			ZOL:15	9	Mandíbula:9; Maxila: 4 Ambas:2
DURIE ⁽²¹⁸⁾ (2005)	75	NS	62	13			PAM; ZOL. Esteroides: (15)	Extracciones: 75%	NS
ESTILO ⁽²²¹⁾ (2004)	13	9/ 4	4	9			PAM; ZOL Esteroides(15)	Extracciones: 9 (69%)	Mandíbula: 6 Maxila : 5 ; Ambas :2
ESTILO ⁽²²²⁾ (2008)	28	NS	6	18	4		PAM: 14,3%; ZOL:35,7%; PAM+ZOL: 50%; Tto.: 28 (meses) Corticoides: 18 (64,3%)	Extracciones: 7	Mandíbula: 16 Maxila: 10; Ambas:2
FARRUGIA ⁽⁴⁴⁾ (2006)	23	NS					PAM: 4 ; ZOL : 11; PAM+ZOL: 3; ALN: .5	9	
FAVIA ⁽²²⁹⁾ (2008)	31	19/11	13	5	4	3	ZOL:24; PAM:1; CLD:3; ALN:3 Tto: 21 (meses) Corticoides:10	NS	Mandíbula:16; Maxila:12 Ambas:3
GRAZIANI ⁽²⁸⁵⁾ (2006)	14	13/1		11	1		ZOL:14	Extracciones: 64%	Mandíbula:7 Maxila:6 ;Ambas:1
HERAS ⁽⁷¹⁾ (2007)	15	10/5	5	5	3	2	PAM+ZOL:1; ZOL:12; ALN:2	6 (40%)	Mandíbula:10; Maxila:2 Ambas:3
HOEFERT ⁽¹⁰²⁾ (2009)	30	23/7	7	17	2		PAM: 2; ZOL:13; PAM+ZOL:7;ALN:1; ALN+ZOL:1;IBN:2; IBN+ZOL:1; CLD:1;CLD+ZOL:1;IPAM+ZOL+IBN:1 Tto: 48 (meses)	NS	Mandíbula:27; Maxila:1; Ambas:2

HOFF (231) (2005)	33	NS	15	16	1		PAM; ZOL Tto.: 28 (meses)	94%	
KOS (230) (2009)	34	19/ 15	18	7	5	4	PAM: 9; ZOL: 17; PAM+ZOL: 3 ZOL+ IBN : 2; ALN: 3 Tto :37(meses)		Mandíbula: 21 Maxila: 10 Ambas: 3
KUMAR (251) (2008)	13	10/3	2	1	1	9	ALN: 9; Zol: 3; PAM:1 Tto ALN:54,6 (meses)	Extacciones:7 Prótesis:6	Mand:9 Maxil:3;Ambas:1
LONGOBARDI (234) (2005)	18	13/5	5	7		4	PAM: 3; ZOL:11; CLD: 2; RSD:2	Extracciones:4 Periodontitis:8; Prótesis:6	Mandíbula:6; Maxila:6 Ambas:6
MARX (18) (2003)	36	NS	18	17	0	1	PAM: (66,7%); ZOL: (16,7%); PAM+ZOL: (16,7%) Corticoides: 22 (61%)	Extracciones: 28 (77,8%)	Mandibula :29 Maxila: 5 Ambas: 2
MARX (4) (2005)	119	NS	62	50	4	3	PAM: 32 (26%); ZOL: 48 (40,3%); PAM:+ZOL: 36 , (30,2%) ; ALN: 3 Tto:14 (meses);Corticoides(59,7%)	55 (46%)	Mandibula : 81 Maxila: 33; Ambas: 5
MELO y OBEID (225) (2005)	11	4/7	7	3	NS		PAM: 4 ; ZOL: 4, PAM+ZOL: 3 Tto: 34 (meses)	9 (82%)	Mandíbula:8 Maxila: 2, Ambas 1
MERIGO (276) (2006)	29	21/8	12	12	1	3	ZOL:15; PAM+ZOL:11; ALN:3	Ext. :15	Mandíbula: 20; Maxila: 8;Ambas:1
MIGLIORATI (127) (2005)	18	14/ 4	3	10	2	1	PAM: 3; ZOL: 8; PAM+ZOL: 6; ALN:1 Esteroides: 1	7 (38%)	Mandíbula:8; Maxila:2 Ambas:1 ; NS: 7
MONTEBUGNOLI (261) (2007)	16	8/8	10	3	3		PAM: 3; ZOL: 8; PAM+ZOL:5 Tto:18 (meses)	Ext.:10 Prótesis:4; Espontánea:2	Mandíbula:11 Maxila:5
PIRES (220) (2005)	14	10/4	6	6	1		PAM: 4, ZOL: 5, PAM+ZOL: 5 Esteroides:5	9(64%)	Mandíbula: 10, Maxila: 4
PURCEL y BOYD (234) (2005)	13	6/ 7	3	5	4	1	PAM: 1; ZOL: 10, PAM+ZOL: 1; ALN: 1 Tto: 1-52 (meses); Corticoides: 6	5 (38%)	Mandíbula: 4 ; Maxila:2 NS: 7
RUGGIERO (125) (2004)	63	45/ 18	29	21	3	7	PAM: 34 (53,9%); ZOL:9 (14,3%); PAM+ZOL: 13 (20,6%) ALN: 5 ; RSD: 1; Tto: 27(mese)	Extracciones: 54 (86%)	Mandíbula: 39 Maxila : 23 Ambas: 1
SANNA (253) (2005)	10	10/ 0		10			PAM, ZOL Tto.: 30 (meses)	4 (40%)	Mandíbula: 9 Maxila: 1
SCHWARTZ (228) (2004)	15	NS					PAM Tto.: 6-77 (meses)		
STOCKMAN (192) (2009)	50	26/24	12	21	15	1	PAM: 9; ZOL: 39; PAM+ZOL:1; ZOL+IBN:1	25	Mandíbula:36;Max:13 Ambas:1
THAKKAR (286) (2006)	17	NS	17				PAM: 4; ZOL: 7 ; PAM+ZOL: 6	3	
THUMBIGERE-MATH(247) (2009)	26	17 /9	7	11	3	3	PAM: 1; ZOL: 10; PAM+ZOL: 10 ; PAM+ZOL+IBN: 2 ALN: 2; ALN + IBN: 1	16	Mandíbula:22 Maxila: 4
TREISTER (174) (2008)	39	15/24	25	6	4	1	NS	Ext.:25	NS
YAROM (235) (2007)	11	11/0				11	ALN: 8; RSD: 2 Tto: 49 meses	Ext: 6: Prót:2; Implantes:3	Mandíbula: 8 Maxila: 3
ZARYCHANSKI (227) (2006)	12	5/ 7	10	1			PAM: 12	7 (58%)	Mandíbula: 10 ; Maxila: 1;Ambas: 1
ZERVAS (146) (2006)	28		28				PAM; ZOL Tto: 24 meses	Ext.:46% Prótesis:3	

Abreviaciones: PAM: pamidronato; ZOL: zoledronato; ALN: alendronato; IBN: ibandronato; RSD: risedronato; CLD:clodronato; NS: no especificado; Tto: tratamiento; Espon: espontánea; Ext: extracciones; Q: cirugía,.

Tabla 12. Características basales antropométricas general y por sexo.

			Edad	Peso	Estatura	IMC	Envergadura
Sexo	Hombre	N	13	13	13	13	13
		Mínimo	48,00	65,70	164,00	21,70	168,50
		Máximo	78,00	102,00	179,00	34,48	191,00
		Media	67,15	74,98	169,71	26,06	178,38
		DT	9,35	10,81	4,49	3,73	5,80
	Mujer	N	25	25	25	25	25
		Mínimo	42,00	46,50	144,00	17,72	147,00
		Máximo	83,00	95,70	169,50	37,62	176,50
		Media	63,60	64,67	155,39	26,90	159,93
		DT	11,96	11,92	6,24	5,18	7,70
	Total	N	38	38	38	38	38
		Mínimo	42,00	46,50	144,00	17,72	147,00
		Máximo	83,00	102,00	179,00	37,62	191,00
		Media	64,82	68,21	160,30	26,61	166,26
		DT	11,14	12,42	8,90	4,69	11,32

Tabla 13. Historia ginecológica (N=25).

	Mínimo	Máximo	Media	DT
Menarquia	9,00	18,00	12,71	1,97
Menopausia	35,00	54,00	47,38	4,74
Años fértiles	23,00	42,00	34,67	4,32
Partos	0,00	9,00	2,63	1,93

Tabla 14. Diagnóstico primario general y por sexo.

		Sexo		
		Hombre	Mujer	Total
Diagnóstico	Neo mama	0	12	12
	Neo próstata	3	0	3
	Neo recto	2	1	3
	Neo pulmón	1	0	1
	Neo próstata y Neo renal	1	0	1
	Neo próstata y MM	1	0	1
	Mieloma múltiple	5	5	10
	Osteoporosis	0	5	5
	Artritis reumatoide	0	2	2

Tabla 15. Estilo de vida y hábitos por sexo.

		Sexo				
		Hombre		Mujer		Total
		N	%	N	%	N
Tabaco	No	2	15,38	18	72,00	20
	Si	3	23,08	5	20,00	8
	Exfumador	8	61,54	2	8,00	10
	Total	13	100,00	25	100,00	38
Alcohol	No	8	61,54	25	100,00	33
	Ocasional	2	15,38	0	0,00	2
	Exbebedor	3	23,08	0	0,00	3
	Total	13	100,00	25	100,00	38
Ejercicio	No	6	46,15	14	56,00	20
	< 30 minutos	5	38,46	6	24,00	11
	30 a 60 minutos	2	15,38	5	20,00	7
	Total	13	100,00	25	100,00	38
Lácteos	< 1200 mg Ca/día	8	61,54	17	68,00	25
	≥1200 mg Ca/día	5	38,46	8	32,00	13
	Total	13	100,00	25	100,00	38
Suplementos Calcio	No	4	30,77	13	52,00	17
	Si	3	23,08	3	12,00	6
	Calcio + vit D	6	46,15	9	36,00	15
	Total	13	100,00	25	100,00	38
Cepillado dientes	No	7	53,85	1	4,00	8
	una vez al día	1	7,69	3	12,00	4
	> una vez al día	5	38,46	21	84,00	26
	Total	13	100,00	25	100,00	38

Tabla 16. Enfermedades concomitantes por sexo y patología.

		Diagnóstico primario									
		Neoplasias				Mieloma múltiple				Osteoporosis	
		Hombre		Mujer		Hombre		Mujer		Mujer	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Artrosis	No	7	87,50	10	76,92	3	60,00	5	100,00	3	42,86
	Sí	1	12,50	3	23,08	2	40,00	0	0,00	4	57,14
	Total	8	100,00	13	100,00	5	100,00	5	100,00	7	100,00
Hipertensión	No	4	50,00	7	53,85	3	60,00	2	40,00	3	42,86
	Sí	4	50,00	6	46,15	2	40,00	3	60,00	4	57,14
	Total	8	100,00	13	100,00	5	100,00	5	100,00	7	100,00
Cardiopatía	No	7	87,50	10	76,92	5	100,00	4	80,00	7	100,00
	Sí	1	12,50	3	23,08	0	0,00	1	20,00	0	0,00
	Total	8	100,00	13	100,00	5	100,00	5	100,00	7	100,00
Hepatopatía	No	8	100,00	12	92,31	4	80,00	4	80,00	7	100,00
	Sí	0	0,00	1	7,69	1	20,00	1	20,00	0	0,00
	Total	8	100,00	13	100,00	5	100,00	5	100,00	7	100,00
Diabetes	No	7	87,50	9	69,23	4	80,00	1	20,00	3	42,86
	Sí	1	12,50	4	30,77	1	20,00	4	80,00	4	57,14
	Total	8	100,00	13	100,00	5	100,00	5	100,00	7	100,00
Renal	No	5	62,50	13	100,00	4	80,00	3	60,00	7	100,00
	Si	3	37,50	0	0,00	1	20,00	2	40,00	0	0,00
	Total	8	100,00	13	100,00	5	100,00	5	100,00	7	100,00
Vascular	No	8	100,00	11	84,62	5	100,00	5	100,00	7	100,00
	Si	0	0,00	2	15,38	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Total	8	100,00	13	100,00	5	100,00	5	100,00	7	100,00
Anemia	No	6	75,00	9	69,23	4	80,00	5	100,00	6	85,71
	Si	2	25,00	4	30,77	1	20,00	0	0,00	1	14,29
	Total	8	100,00	13	100,00	5	100,00	5	100,00	7	100,00
Tiroides	No	7	87,50	13	100,00	5	100,00	4	80,00	7	100,00
	Sí	1	12,50	0	0,00	0	0,00	1	20,00	0	0,00
	Total	8	100,00	13	100,00	5	100,00	5	100,00	7	100,00

Tabla 17. Tratamientos concomitantes por sexo y patología.

		Diagnóstico primario									
		Neoplasias				Osteoporosis		Mieloma múltiple			
		Hombre		Mujer		Mujer		Hombre		Mujer	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Protectores gástricos	No	2	25,00	3	23,08	2	28,57	1	20,00	1	20,00
	Si	6	75,00	10	76,92	5	71,43	4	80,00	4	80,00
	Total	8	100,00	13	100,00	7	100,00	5	100,00	5	100,00
Antiagregantes	No	8	100,00	11	84,62	2	28,57	5	100,00	4	80,00
	Si	0	0,00	2	15,38	5	71,43	0	0,00	1	20,00
	Total	8	100,00	13	100,00	7	100,00	5	100,00	5	100,00
Sintrom	No	7	87,50	13	100,00	7	100,00	3	60,00	5	100,00
	Si	1	12,50	0	0,00	0	0,00	2	40,00	0	0,00
	Total	8	100,00	13	100,00	7	100,00	5	100,00	5	100,00
Quimioterapia	No	0	0,00	0	0,00	7	100,00	0	0,00	0	0,00
	Si	4	50,00	4	30,77	0	0,00	1	40,00	2	40,00
	Antecedente	4	50,00	9	69,23	0	0,00	4	60,00	3	60,00
	Total	8	100,00	13	100,00	7	100,00	5	100,00	5	100,00
Hormonoterapia	No	2	25,00	3	23,08	7	100,00	5	100,00	5	100,00
	Si	2	25,00	7	53,85	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Antecedente	4	50,00	3	23,08	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Total	8	100,00	13	100,00	7	100,00	5	100,00	5	100,00
Esteroides	No	2	25,00	6	46,15	5	71,43	0	0,00	0	0,00
	Si	5	62,50	4	30,77	2	28,57	2	40,00	2	40,00
	Antecedente	1	12,50	3	23,08	0	0,00	3	60,00	3	60,00
	Total	8	100,00	13	100,00	7	100,00	5	100,00	5	100,00
Analgésicos	No	1	12,50	1	7,69	1	14,29	0	0,00	0	0,00
	Si	7	87,50	12	92,31	6	85,71	5	100,00	5	100,00
	Total	8	100,00	13	100,00	7	100,00	5	100,00	5	100,00
Tranquilizantes	No	2	25,00	4	30,77	3	42,86	2	40,00	1	20,00
	Si	6	75,00	9	69,23	4	57,14	3	60,00	4	80,00
	Total	8	100,00	13	100,00	7	100,00	5	100,00	5	100,00

Tabla 18. Bisfosfonatos utilizados en patología oncológica.

		Diagnóstico						
		Neo mama	Neo próstata	Mieloma múltiple	Neo recto	Neo próstata y MM	Neo próstata y neo renal	Neo pulmón
		N	N	N	N	N	N	N
BF 1	Zoledronato	12	3	5	2	1	1	1
	Alendronato	0	0	1	0	0	0	0
	Pamidronato	0	0	4	1	0	0	0
BF 2	Zoledronato	0	0	3	1	0	0	0
	Pamidronato	0	0	1	0	0	0	0
	Ibandronato	3	0	0	0	0	0	0
	Clodronato	0	0	1	0	0	0	0
BF 3	Zoledronato	0	0	2	0	0	0	0
	Ibandronato	1	0	0	0	0	0	0

Tabla 19. Bisfosfonatos utilizados en patología no oncológica.

		Diagnóstico	
		Artritis reumatoide	Osteoporosis
		N	N
BF 1	Alendronato	2	4
	Risedronato	0	1
BF 2	Alendronato	0	2

Tabla 20. Exposición de casos clínicos oncológicos.

Nº	Sexo	Edad	Diagnóstico	Bisfosfonato	Vía adm	Dosis (mg)	Frecuencia (días)	Dosis total administrada (mg)	Factor Desencadenante	Localización ON
1	Mujer	56	Neoplasia mama	Zoledronato	IV	4	28	128	Exodoncia	Mandíbula
2	Varón	54	Neoplasia próstata	Zoledronato	IV	4	28	92	Desconocido	Mandíbula
3	Mujer	73	Neoplasia mama	Zoledronato	IV	4	28	132	Exodoncias múltiples	Maxilar Bilateral
5	Varón	77	N. Próstata Mieloma M.	Zoledronato	IV	4	28	80	Desconocido	Mandíbula
6	Mujer	77	Neoplasia mama	Zoledronato	IV	4	28	56	Exodoncias múltiples	Maxilar
7	Mujer	42	Neoplasia mama	Zoledronato	IV	4	28	72	Desconocido	Mandíbula
8	Mujer	44	Neoplasia mama	Zoledronato	IV	4	28	112	Desconocido	Maxilar
9	Mujer	54	Mieloma Múltiple	Zoledronato	IV	4	28	108	Exodoncias múltiples	Mandíbula
10	Mujer	53	Neoplasia mama	Zoledronato Ibandronato	IV Oral	4 50	28 Diario	64 19500	Desconocido	Mandíbula
11	Varón	47	Neoplasia próstata	Zoledronato	IV	4	28	80	Exodoncia	Mandíbula
13	Mujer	41	Mieloma Múltiple	Pamidronato Zoledronato	IV IV	90 4	28 28	2790 136	Exodoncia	Maxilar
15	Mujer	53	Neoplasia Recto	Pamidronato Zoledronato	IV IV	90 4	28 28	1080 144	Exodoncias múltiples	Mandíbula
16	Mujer	64	Neoplasia mama	Zoledronato Ibandronato	IV Oral	4 50	28 Diario	28 31000	Desconocido	Maxilar
17	Mujer	63	Mieloma Múltiple	Pamidronato Clodronato Zoledronato	IV	90 300 4	28	1080 9600 160	Exodoncia	Mandíbula
18	Mujer	50	Neoplasia mama	Zoledronato	IV	4	28	160	Desconocido	Mandíbula
19	Mujer	55	Neoplasia mama	Zoledronato	IV	4	28	96	Prótesis	Mandíbula
20	Mujer	62	Neoplasia mama	Zoledronato	IV	4	28	204	Exodoncia	Mandíbula
21	Varón	68	Mieloma Múltiple	Zoledronato	IV	4	28	164	Exodoncias múltiples	Mandíbula Bilateral
22	Varón	69	Neoplasia Recto	Zoledronato	IV	4	28	96	Exodoncias múltiples	Mandíbula
23	Mujer	71	Mieloma Múltiple	Pamidronato Zoledronato	IV	90 4	28	1170 172	Exodoncia	Mandíbula
24	Varón	70	Mieloma Múltiple	Pamidronato Zoledronato	IV	90 4	28	3510 228	Desconocido	Mandíbula
25	Varón	74	Neo próstata Neo renal	Zoledronato	IV	4	28	96	Desconocido	Mandíbula

Tabla 20. Exposición de casos clínicos oncológicos (continuación).

Nº	Sexo	Edad	Diagnóstico	Bisfosfonato	Vía adm.	Dosis (mg)	Frecuencia (días)	Dosis total administrada (mg)	Factor Desencadenante	Localización ON
26	Mujer	61	Neoplasia Mama	Zoledronato	IV	4	28	36	Exodoncia	Mandíbula
28	Varón	63	Mieloma Múltiple	Alendronato Pamidronato Zoledronato	Oral IV	10 90 4	Diario 28	400 2250 148	Exodoncias	Mandíbula
29	Varón	74	Mieloma Múltiple	Zoledronato	IV	4	28	52	Prótesis	Mandíbula
31	Varón	56	Neo pulmón	Zoledronato	IV	4	28	56	Exodoncias	Maxilar Mandíbula
33	Mujer	73	Mieloma Múltiple	Zoledronato	IV	4	28	88	Desconocido	Mandíbula
35	Varón	69	Neoplasia Colorrectal	Zoledronato	IV	4	28	64	Desconocido	Mandíbula
36	Varón	68	Mieloma múltiple	Zoledronato	IV	4	28	96	Prótesis	Mandíbula
37	Varón	78	Neoplasia próstata	Zoledronato	IV	4	28	188	Exodoncias	Mandíbula
38	Mujer	61	Neoplasia mama	Zoledronato Ibandronato Ibandronato	IV VO IV	4 50 6	28 Diario 21	20 1500 136	Desconocido	Mandíbula

Nombre comerciales: Zoledronato (Zometa®); Pamidronato (Aredia®); Ibandronato (Bondronat®); Clodronato (Bonefos®); Alendronato (Fosamax®)

Tabla 21. Exposición de casos clínicos no oncológicos.

Nº	Sexo	Edad	Diagnóstico	Bisfosfonato	Vía adm.	Dosis (mg)	Frecuencia (días)	Dosis total administrada (mg)	Factor Desencadenante	Localización ON
4	Mujer	69	Artritis Reumatoide	Alendronato	Oral	70	7	8960	Exodoncias múltiples	Mandíbula Maxilar
12	Mujer	82	Osteoporosis	Alendronato	Oral	70	7	15120	Exodoncias múltiples	Mandíbula
14	Mujer	76	Osteoporosis	Alendronato	Oral	10 70	Diario 7	41050 10920	Exodoncias múltiples	Mandíbula
27	Mujer	63	Osteoporosis	Alendronato	Oral	10 70	Diario 7	11700 20930	Exodoncia	Mandíbula
30	Mujer	80	Artritis Reumatoide	Alendronato	VO	70	7	22330	Torus	Mandíbula
32	Mujer	77	Osteoporosis	Alendronato	VO	70	7	21560	Exodoncia	Maxilar
34	Mujer	74	Osteoporosis	Risedronato	VO	35	7	3640	Exodoncias múltiples	Mandíbula

Nombres comerciales: Alendronato (Fosamax®),(Fosavance®) ; Risedronato (Actonel®)

Tabla 22. Factor desencadenante por sexo y patología primaria.

		Factor desencadenante										
		Desconocido		Exodoncia		Exodoncias múltiples		Apoyo de prótesis		Torus		Total
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Sexo	Hombre	5	38,46	1	7,69	5	38,46	2	15,38	0	0,00	13
	Mujer	7	28,00	8	32,00	8	32,00	1	4,00	1	4,00	25
	Total	12	31,58	9	23,68	13	34,21	3	7,89	1	2,63	38
Diag.	Neo mama	6	50,00	3	25,00	2	16,67	1	8,33	0	0,00	12
	Neo próstata	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0	0,00	0	0,00	3
	Neo recto	1	33,33	0	0,00	2	66,67	0	0,00	0	0,00	3
	Neo próstata y MM	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
	Neo próstata y renal	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
	Neo pulmón	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	1
	Mieloma múltiple	2	20,00	3	30,00	3	30,00	2	20,00	0	0,00	10
	Osteoporosis	0	0,00	2	40,00	3	60,00	0	0,00	0	0,00	5
	Artritis reumatoide	0	0,00	0	0,00	1	50,00	0	0,00	1	50,00	2
	Total	12	31,58	9	23,68	13	34,21	3	7,89	1	2,63	38

Tabla 23. Localización de las lesiones de ONM por sexo y patología primaria.

		Localización de ONM											
		Mandíbula		Maxilar superior		Maxilar superior bilateral		Mandíbula y maxilar superior		Mandíbula bilateral		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexo	Hombre	10	76,92	0	0,00	0	0,00	1	7,69	2	15,38	13	100,0
	Mujer	15	60,00	5	20,00	1	4,00	1	4,00	3	12,00	25	100,0
	Total	25	65,79	5	13,16	1	2,63	2	5,26	5	13,16	38	100,0
Diag.	Neo mama	6	50,00	3	25,00	1	8,33	0	0,00	2	16,67	12	100,0
	Neo próstata	3	100,0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	100,0
	Neo recto	3	100,0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	100,0
	Neo próstata y MM	1	100,0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,0
	Neo próstata y renal	1	100,0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,0
	Neo pulmón	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,0	0	0,00	1	100,0
	Mieloma Múltiple	7	70,00	1	10,00	0	0,00	0	0,00	2	20,00	10	100,0
	Osteoporosis	4	80,00	1	20,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	100,0
	Artritis reumatoide	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00	1	50,00	2	100,0
	Total	25	65,79	5	13,16	1	2,63	2	5,26	5	13,16	38	100,0

Tabla 24. Piezas dentarias ausentes, por sexo y patología primaria.

		Piezas dentarias ausentes					
		N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación típica
Hombre	Neo próstata	3	3	22	11,00	8,00	9,85
	Neo recto	2	4	26	15,00	15,00	15,56
	Neo próstata y MM	1	28	28	28,00	28,00	0,00
	Neo próstata y renal	1	2	2	2,00	2,00	0,00
	Neo pulmón	1	28	28	28,00	28,00	0,00
	Mieloma múltiple	5	8	28	22,20	28,00	8,84
	Total	13	2	28	17,85	22,00	11,02
Mujer	Neo mama	12	3	26	12,58	11,00	7,70
	Neo recto	1	15	15	15,00	15,00	0,00
	Mieloma múltiple	5	5	20	12,20	13,00	7,05
	Osteoporosis	5	6	24	12,80	10,00	7,29
	Artritis reumatoide	2	22	24	23,00	23,00	1,41
	Total	25	3	26	13,48	13,00	7,28

Tabla 25. Tratamiento dental conservador.

		Tratamiento dental conservador en los últimos 3 años					
		No	Obturación	Endodoncia	Tartrectomía	Tc y obturación	Total
Hombre	Neo próstata	2	0	0	0	0	3
	Neo recto	0	0	0	1	1	2
	Neo próstata y MM	1	0	0	0	0	1
	Neo próstata y renal	0	0	0	0	0	1
	Neo pulmón	1	0	0	0	0	1
	Mieloma Múltiple	4	1	0	0	0	5
	Total	8	1	0	1	1	13
Mujer	Neo mama	8	0	0	1	1	12
	Neo recto	1	0	0	0	0	1
	Mieloma Múltiple	3	0	0	1	1	5
	Osteoporosis	1	0	2	0	0	5
	Artritis reumatoide	2	0	0	0	0	2
	Total	15	0	2	2	2	25

Tartrectomía (Tc): procedimiento mediante el cual se retiran el cálculo dental (sarro), depósitos blandos (placa) y manchas de los dientes. Este proceso se puede realizar supra o subgingivalmente. Obturación o empaste es el tratamiento de la caries. Endodoncia: tratamiento de los conductos radiculares.

Tabla 26. Localización de la ONM y factor desencadenante.

		Localización ONM											
		Mandíbula		Maxilar superior		Maxilar superior bilateral		Mandíbula y maxilar superior		Mandíbula bilateral		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Factor desencadenante	Desconocido	9	36,00	2	40,00	0	0,00	0	0,00	1	20,00	12	31,58
	Exodoncia	7	28,00	2	40,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	9	23,68
	Ex. múltiples	7	28,00	1	20,00	1	100,0	2	100,0	2	40,00	13	34,21
	Prótesis	2	8,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	20,00	3	7,89
	Torus	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	20,00	1	2,63
	Total	25	100,0	5	100,0	1	100,0	2	100,0	5	100,0	38	100,0

Tabla 27. Localización de ONM y primer BF utilizado.

		Localización ONM											
		Mandíbula		Maxilar superior		Maxilar superior bilateral		Mandíbula y maxilar superior		Mandíbula bilateral		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
BF 1	Zoledronato	17	68,00	3	60,00	1	100,0	1	50,00	3	60,00	25	65,79
	Alendronato	3	12,00	1	20,00	0	0,00	1	50,00	2	40,00	7	18,42
	Pamidronato	4	16,00	1	20,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	13,16
	Risedronato	1	4,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	2,63
	Total	25	100,0	5	100,0	1	100,0	2	100,0	5	100,0	38	100,0

Tabla 28. Tiempo de evolución y localización de la ONM.

		Tiempo de evolución de ONM (meses)					
		Recuento	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	DT
Localización ONM	Mandíbula	25	2	40	17,00	16,00	10,19
	Maxilar superior	5	7	57	23,00	15,00	20,15
	Maxilar superior bilateral	1	43	43	43,00	43,00	0,00
	Mandíbula y maxilar	2	10	45	27,50	27,50	24,75
	Mandíbula bilateral	5	6	49	19,80	15,00	17,57
	Total	38	2	57	19,39	15,50	13,62

Tabla 29. Localización de ONM y primer síntoma.

		Localización ONM											
		Mandíbula		Maxilar superior		Maxilar superior bilateral		Mandíbula y maxilar superior		Mandíbula bilateral		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Primer síntoma	Hueso expuesto	6	24,00	1	20,00	0	0,00	1	50,00	0	0,00	8	21,05
	Dolor	10	40,00	3	60,00	1	100,0	0	0,00	3	60,00	17	44,74
	Inflamación	7	28,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00	1	20,00	9	23,68
	Dolor e inflamación	2	8,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	20,00	3	7,89
	Supuración	0	0,00	1	20,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	2,63
	Total	25	100,0	5	100,0	1	100,0	2	100,0	5	100,0	38	100,0

Tabla 30. Datos clínicos.

		Hombre		Mujer	
		N	%	N	%
Hueso expuesto	No	2	15,38	2	8,00
	Si	11	84,62	23	92,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Dolor	No	7	53,85	8	32,00
	Si	6	46,15	17	68,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Ulceración mucosa	No	9	69,23	14	56,00
	Si	4	30,77	11	44,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Pérdida de hueso	No	10	76,92	13	52,00
	Si	3	23,08	12	48,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Supuración	No	7	53,85	6	24,00
	Si	6	46,15	19	76,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Halitosis	No	8	61,54	11	44,00
	Si	5	38,46	14	56,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Pérdida dentaria	No	13	100,00	16	64,00
	Si	0	0,00	9	36,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Movilidad dentaria	No	9	69,23	15	60,00
	Si	4	30,77	10	40,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Sensación alterada mandíbula	No	8	61,54	11	44,00
	Si	5	38,46	14	56,00
	Total	13	100,00	25	100,00

		Hombre		Mujer	
		N	%	N	%
Fístula mucosa	No	10	76,92	14	56,00
	Si	3	23,08	11	44,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Fístula cutánea	No	11	84,62	22	88,00
	Si	2	15,38	3	12,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Comunicación orosinusal	No	13	100,00	21	84,00
	Si	0	0,00	4	16,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Mal sabor	No	8	61,54	6	24,00
	Si	5	38,46	19	76,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Náuseas	No	11	84,62	19	76,00
	Si	2	15,38	6	24,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Imposibilidad de colocar prótesis	No	5	38,46	3	12,00
	Si	8	61,54	22	88,00
	Total	13	100,00	25	100,00
Dificultad de manejo nutricional	No	7	53,85	8	32,00
	Si	6	46,15	17	68,00
	Total	13	100,00	25	100,00

Tabla 31. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo por patologías. I

	Neoplasias				Mieloma Múltiple				Osteoporosis			
	Mínimo	Máximo	Media	DT	Mínimo	Máximo	Media	DT	Mínimo	Máximo	Media	DT
Osteocalcina	7,19	115,20	27,42	25,64	5,88	28,52	14,29	8,73	3,89	14,67	10,30	3,51
PINP	6,98	451,50	89,86	110,00	6,33	78,18	31,88	24,49	13,19	34,56	19,17	7,36
Beta-Crosslaps	0,04	3,54	0,52	0,82	0,07	0,34	0,20	0,12	0,09	0,44	0,18	0,13
FATR	1,60	8,00	3,49	1,68	2,30	3,60	2,76	0,42	2,00	3,60	2,56	0,57
PTH intacta	10,20	210,70	71,81	54,06	22,40	93,90	49,26	24,81	25,70	94,70	59,41	29,32
25-HCC	8,00	44,00	23,22	9,38	23,00	50,00	33,46	9,47	7,00	36,00	24,09	10,88
Calcio total	8,60	11,60	9,60	0,75	8,60	10,40	9,76	0,63	8,80	10,90	9,81	0,74
Proteínas totales	5,70	8,00	7,07	0,60	6,30	9,40	8,08	0,91	6,00	7,80	7,09	0,63
Calcio corregido	8,76	11,20	9,69	0,59	7,96	10,09	9,30	0,65	9,50	11,10	9,91	0,58
Fósforo	2,30	5,00	3,62	0,71	3,00	3,80	3,41	0,28	0,11	4,10	2,77	1,26
TSH	0,58	4,62	2,05	1,30	0,77	4,96	2,03	1,33	0,87	4,49	2,44	1,19
Calcio Orina	0,20	25,90	11,59	8,05	8,80	16,30	12,40	2,63	2,80	17,60	11,06	5,60
Fósforo Orina	2,00	98,10	57,95	27,81	35,90	110,00	62,78	24,83	13,90	70,00	30,60	23,00

Tabla 32. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo por patologías. II

Marcador bioquímico	Valores referencia	Neoplasias N= 21	Mieloma Múltiple N= 10	Osteoporosis N= 7
Osteocalcina	15-46 (ng/mL)	27,4±25,6	14,2±8,7	10,3±3,5
PINP	< 37,1 (ng/mL)	89,8±110	31,8±24,4	19,1±7,3
Beta-Crosslap	0-0,57/ 0- 0,3 (ng/mL)	0,52±0,82	0,20±0,12	0,18±0,13
FATR	0,0-3,3 (U/L)	3,4±1,6	2,7±0,42	2,5±0,57
PTH	15-88 (pg/mL)	71,8±54	49,2±24,8	59,4±29,3
25-HCC	12,0-54,0 (ng/mL)	23,2±9,3	33,4±9,4	24±10,8

Tabla 33. Analítica general por patologías.

	Neoplasias				Mieloma Múltiple				Osteoporosis			
	Mínimo	Máximo	Media	DT	Mínimo	Máximo	Media	DT	Mínimo	Máximo	Media	DT
Glucosa	72,00	249,00	116,10	38,89	74,00	338,00	151,33	96,56	88,00	175,00	122,29	27,55
Urea	22,00	69,00	38,29	12,73	23,00	56,00	39,89	10,29	32,00	45,00	39,57	5,68
Ác. úrico	2,10	7,30	4,36	1,20	3,80	9,70	4,97	1,83	2,70	8,30	4,49	1,87
Creatinina	0,66	2,51	1,02	0,41	0,71	1,12	0,96	0,15	0,86	1,18	0,99	0,10
HDL	7,20	88,30	50,52	18,49	30,30	162,00	55,61	40,65	44,10	163,00	68,79	42,39
LDL	28,00	186,00	130,26	36,47	70,20	191,00	114,17	40,48	55,70	154,80	117,16	37,50
TG	70,00	349,00	150,83	78,24	74,00	215,00	131,89	44,86	66,00	283,00	137,86	69,27
HB	8,10	14,40	11,72	1,72	10,70	14,60	12,21	1,53	9,30	14,30	12,00	1,68
Hto	4,12	43,40	33,06	9,00	30,60	41,80	35,32	4,65	27,60	40,60	35,19	4,69
Plaquetas	67,00	619,00	284,19	125,40	133,00	358,00	269,22	62,21	222,00	400,00	299,43	63,40

Tabla 34. Valores densitométricos por patologías.

	Neoplasias (N=21)				Mieloma Múltiple (N=10)				Osteoporosis (N=7)			
	Mínimo	Máximo	Media	DT	Mínimo	Máximo	Media	DT	Mínimo	Máximo	Media	DT
L2-L4	0,81	1,95	1,17	0,31	1,00	1,55	1,15	0,18	0,81	1,06	0,95	0,10
T-score	-2,20	7,60	1,24	2,70	-3,20	4,20	0,38	2,16	-2,20	0,20	-1,03	0,92
Z-score	-1,20	8,50	2,48	2,64	-,90	4,80	1,49	1,88	0,20	2,20	1,34	0,84
Cuello	0,53	1,32	0,90	0,20	0,62	1,10	0,79	0,16	0,52	0,89	0,71	0,13
T-score	-2,80	3,40	0,07	1,78	-2,60	1,40	-1,31	1,23	-2,90	0,40	-1,16	1,18
Z-score	-0,80	4,80	1,37	1,74	-1,20	2,90	0,18	1,21	-0,10	2,50	1,24	1,08
Total	0,64	1,44	1,02	0,22	0,61	1,26	0,92	0,18	0,70	1,08	0,86	0,14
T-score	-2,50	2,90	0,35	1,65	-2,70	1,50	-0,54	1,30	-2,00	1,10	-0,67	1,18
Z-score	-1,40	4,00	1,15	1,65	-1,20	2,10	0,34	1,29	-0,30	2,90	1,13	1,21

Tabla 35. Valores de ultrasonidos (QUS) por patologías.

	Neoplasias (N= 21)				Mieloma Múltiple (N=10)				Osteoporosis (N=7)			
	Mínimo	Máximo	Media	DT	Mínimo	Máximo	Media	DT	Mínimo	Máximo	Media	DT
BUA	31,80	115,40	69,18	21,29	44,10	91,50	64,82	16,33	60,20	76,60	63,46	5,91
SOS	1.491,00	1.617,80	1.537,27	34,31	1.487,90	1.571,70	1.524,84	28,15	1.503,50	1.530,40	1.513,89	11,61
QUI	58,20	139,60	87,64	22,19	57,80	110,90	80,76	17,91	70,40	87,90	75,91	6,42
T-score	-2,60	2,20	-0,92	1,31	-2,70	0,50	-1,37	1,04	-2,00	-0,90	-1,60	0,38

Tabla 36. Comparaciones T-score por patologías.

		N	Media	Desv. típica	Error típico	p-valor*
T-score columna	Neoplasias	20	1,13	2,67	0,59	0,122
	Mieloma M.	8	0,37	2,16	0,76	
	Osteoporosis	7	-1,02	0,92	0,34	
T-score cuello	Neoplasias	19	0,06	1,78	0,40	0,050
	Mieloma M.	9	-1,30	1,23	0,40	
	Osteoporosis	7	-1,15	1,18	0,44	
T-score trocánter	Neoplasias	19	0,41	1,39	0,31	0,274
	Mieloma M.	9	-0,19	1,28	0,42	
	Osteoporosis	7	-0,44	1,19	0,45	
T-score intertrocánter	Neoplasias	19	0,32	1,58	0,36	0,182
	Mieloma M.	9	-0,55	1,29	0,43	
	Osteoporosis	7	-0,64	1,01	0,38	
T-score cadera	Neoplasias	19	0,35	1,64	0,37	0,186
	Mieloma M.	9	-0,54	1,30	0,43	
	Osteoporosis	7	-0,67	1,17	0,44	
T-score QUS	Neoplasias	17	-0,92	1,31	0,31	0,353
	Mieloma M.	9	-1,36	1,03	0,34	
	Osteoporosis	7	-1,60	0,38	0,14	

* p- valor obtenido mediante el test de comparaciones múltiples SNK.

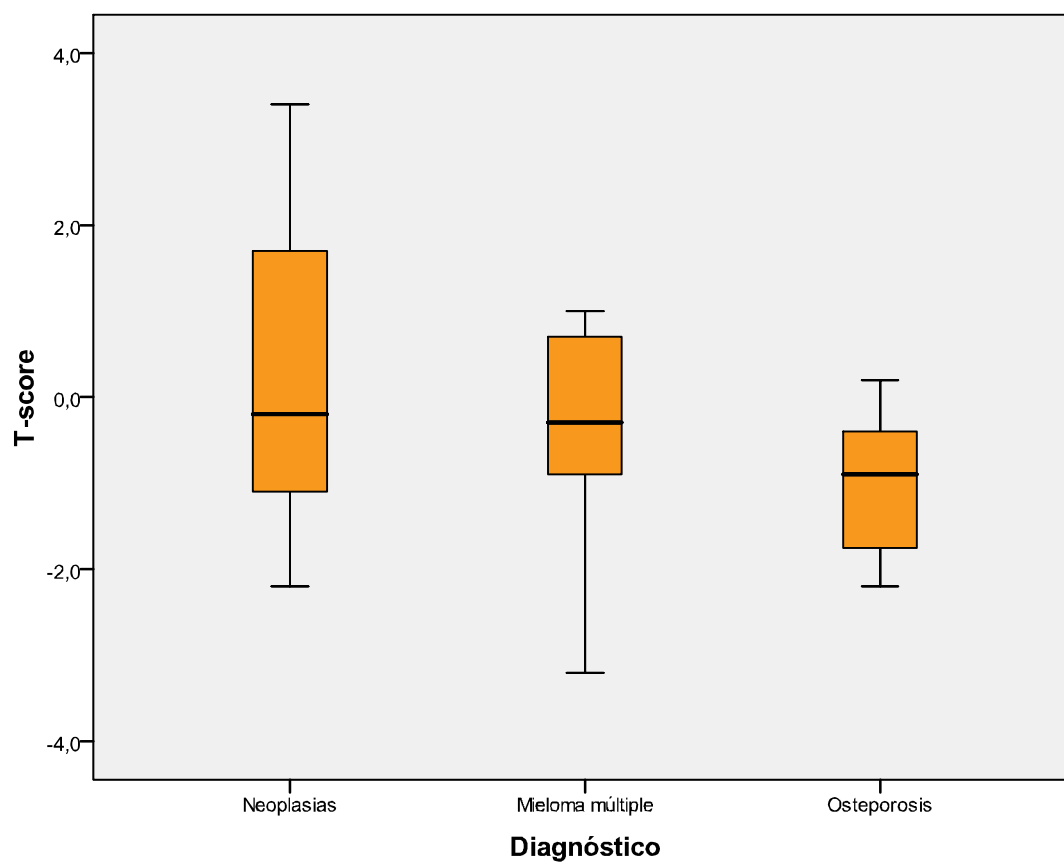
Gráfico 1. T-score columna por patologías

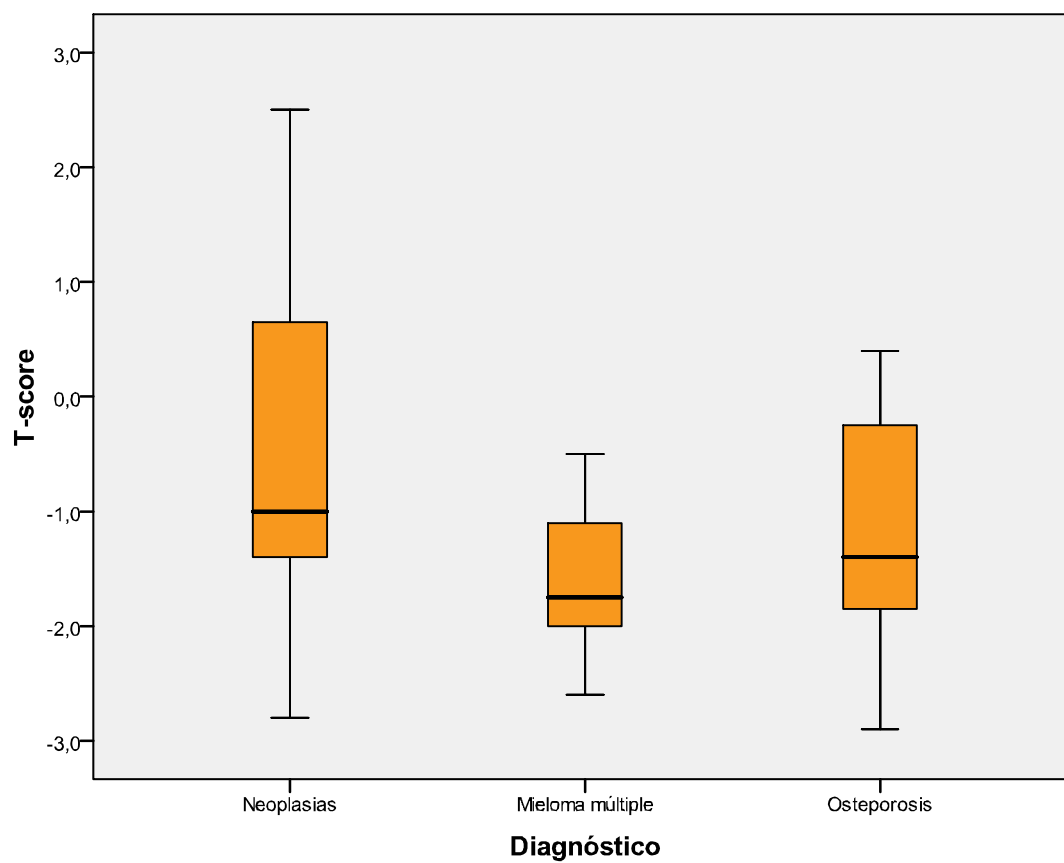
Gráfico 2. T-score cuello por patologías

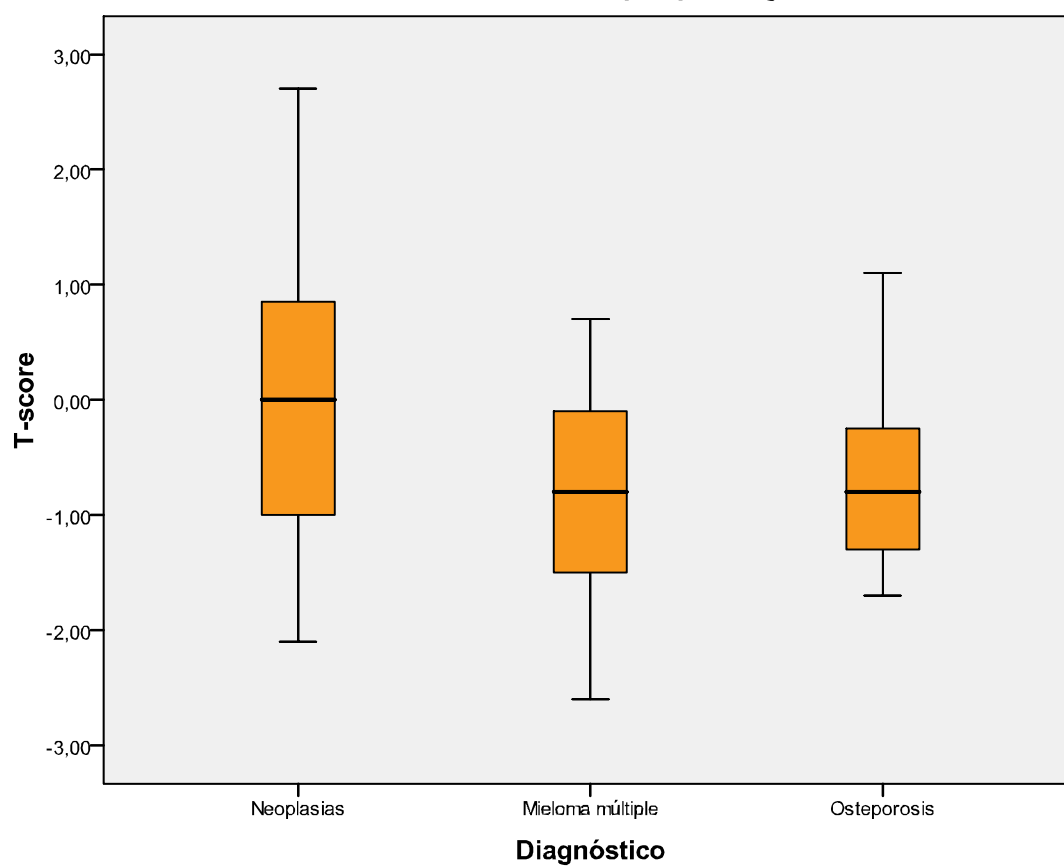
Gráfico 3. T-score trocánter por patologías

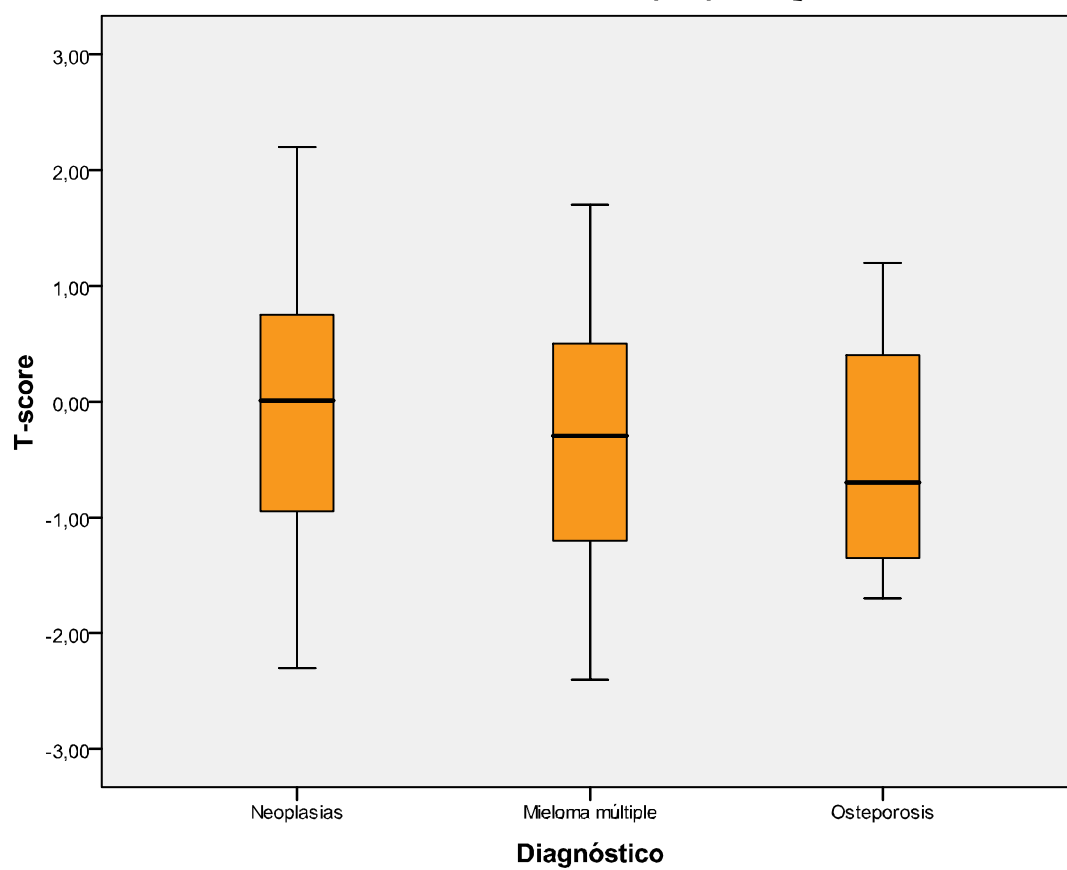
Gráfico 4. T-score intertrocánter por patologías

Gráfico 5. T-score total cadera

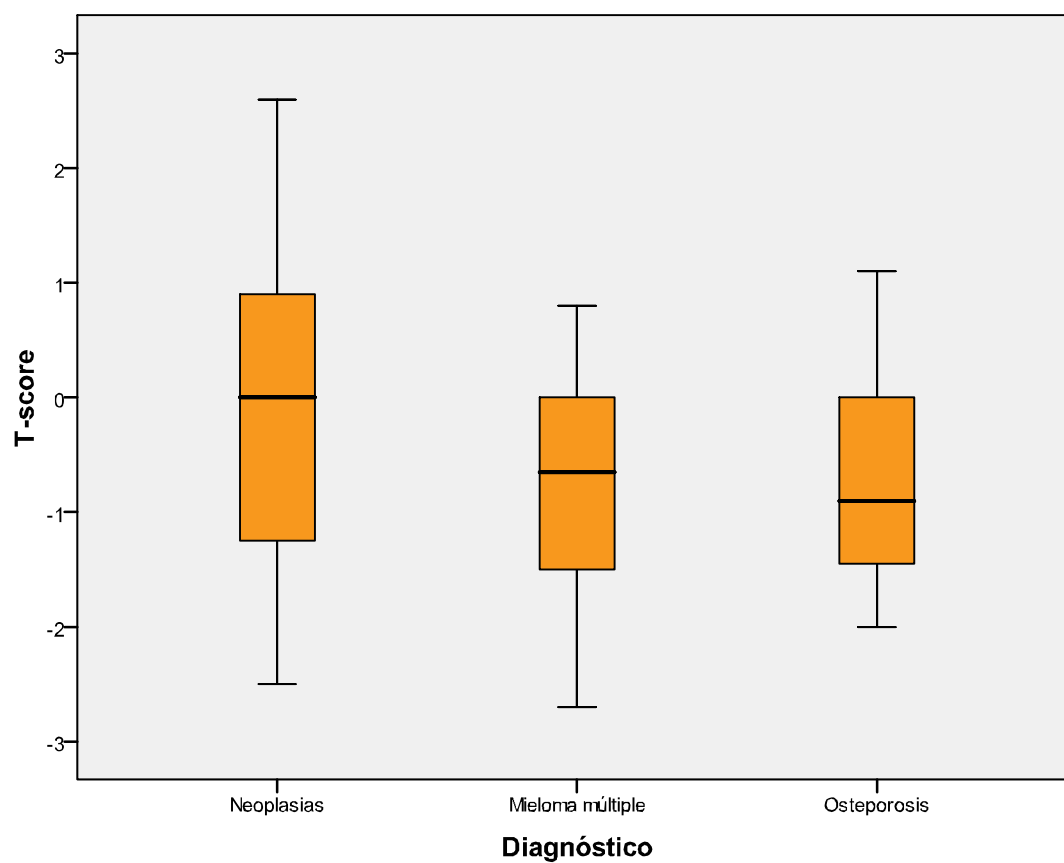


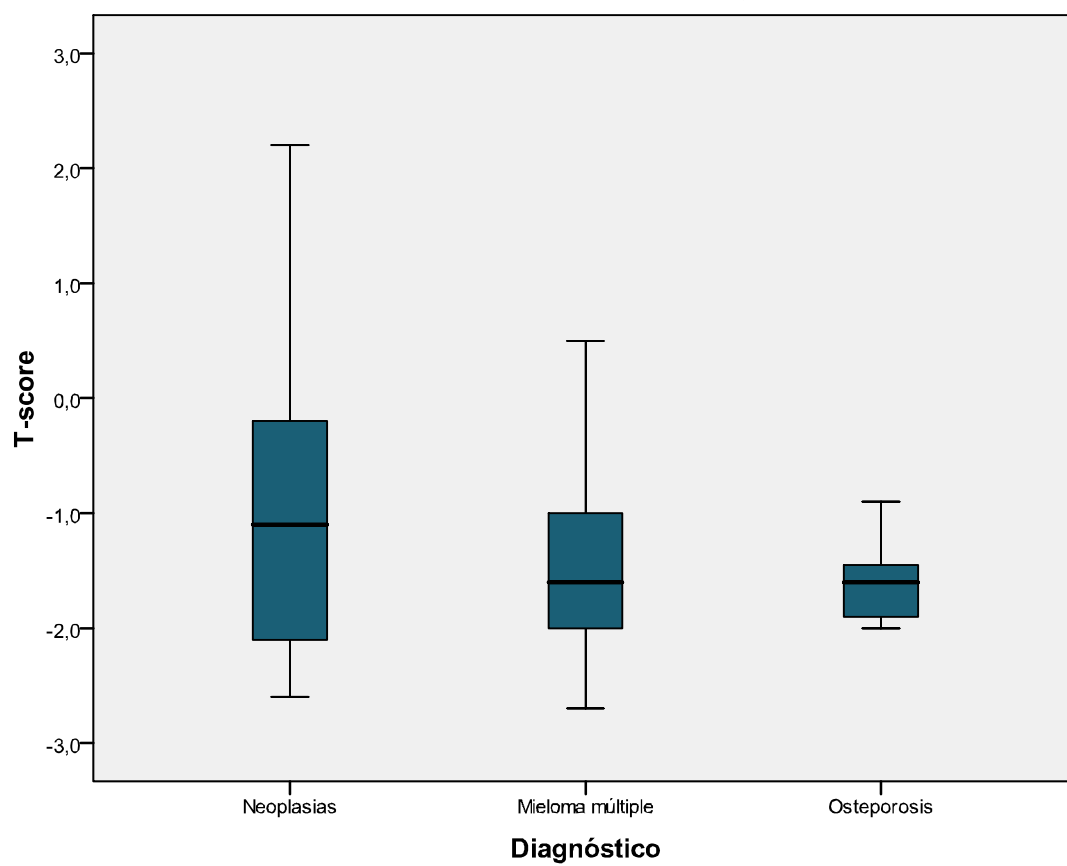
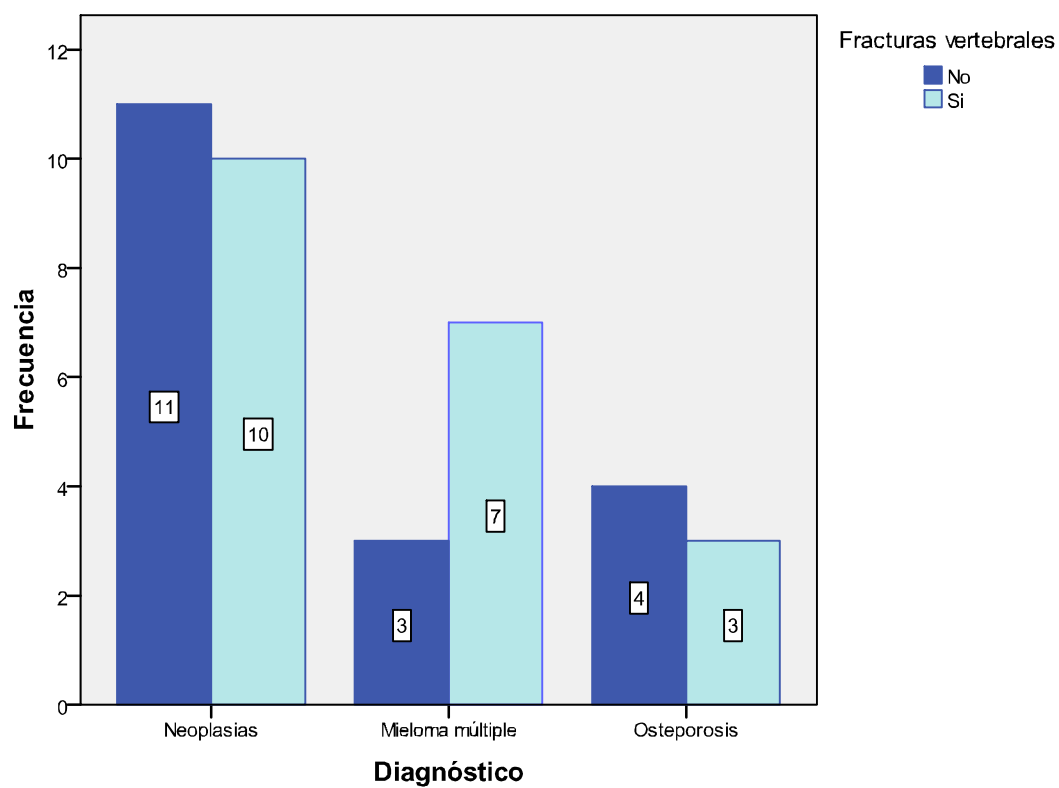
Gráfico 6. T-score QUS por patologías

Gráfico 7. Fracturas vertebrales por patologías

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Como resultado del estudio clínico, analítico y radiológico de nuestra serie de pacientes con osteonecrosis de los maxilares, establecemos las siguientes conclusiones:

1. La osteonecrosis de los maxilares es una patología que afecta predominantemente a pacientes de edad avanzada, con una edad media de 67 años en los varones y de 63 años en las mujeres, y es más prevalente en las mujeres.
2. Encontramos una relación directa con el tiempo de exposición al bisfosfonato y la dosis acumulada. Para el zoledronato a los 24,5 meses (102,7 mg) el riesgo empieza a ser significativo, y para el alendronato es significativo tras un tiempo promedio de tratamiento de 7 años (25.428,3 mg).
3. El ácido zoledrónico es el bisfosfonato que más se asocia a osteonecrosis de los maxilares, posiblemente por ser el más potente y el más usado por vía intravenosa.
4. La mandíbula es la localización más frecuente de la osteonecrosis de los maxilares (79%), y las exodoncias previas, de entre los factores desencadenantes conocidos, las que tienen una mayor relación con su aparición.
5. Por tanto, de acuerdo con la bibliografía y nuestra experiencia, los factores que más predisponen a osteonecrosis de los maxilares son: duración del tratamiento, dosis y tipo de bisfosfonato (potencia, vía de administración). Otros factores implicados son: mala salud buco-dental, falta de higiene dental, corticoides, diabetes y extracciones dentales.
6. El diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares es fundamentalmente clínico, no siendo esenciales las pruebas complementarias, ni la biopsia.
7. El tratamiento depende de cada caso individual y de su evolución. Nuestra propuesta de tratamiento conservador añadiendo curas locales es muy efectiva en los pacientes con fistulas a nivel cutáneo. El

tratamiento con plasma enriquecido es una buena opción de tratamiento para pacientes en estadio II, por lo menos, hasta que se encuentre un tratamiento definitivo para los casos de ONM.

8. La densitometría no es válida en estos pacientes, pues está artefactada por la enfermedad de base y la afectación ósea coexistente.
9. Nuestros pacientes con osteonecrosis de los maxilares presentan un alto porcentaje de fracturas vertebrales (52%), alcanzando el 70% en los pacientes con mieloma múltiple, a pesar de recibir altas dosis de bisfosfonatos.
10. La prevención es la mejor forma de enfocar esta patología. Es fundamental la correcta información a los pacientes y la coordinación de la atención médica y dental para prevenir su aparición.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrer Cañabate J, Tovar I, Martínez P. [Osteoprotegrin and RANKL/RANK system: is it the future of bone metabolism?]. *An Med Interna*. 2002 Aug; 19 (8): 385-88.
2. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*. 2001 Dec; 142(12):5050-5.
3. Muñoz-Torres M, De la Higuera López-Frías M, Fernández-García D. Advances in osteochlast biology: the osteoprotegerin-RANK ligand system . *Med Clin (Barc)*. 2004 Jan 24; 122 (2):75-7. Review. Spanish. Erratum in: *Med Clin (Barc)*. 2004 Feb 28; 122 (7):258.
4. 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 Nov; 63(11):1567-75.
5. Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2003 Sep; 1(2):45-52.
6. García E, Muñoz MJ, Honorato J. Bisfosfonatos: química y farmacocinética. En: *Bisfosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Monografía de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas*. . Madrid. FHOEMO .2002. p.7-17.
7. Francis MD, Russell RG, Fleisch H. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science*. 1969 Sep 19; 165(899): 1264-6.
8. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008 Sep; 83(9):1032-45
9. Reszka AA. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos. En: Riancho JA, González J. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. Sección IV: Osteoporosis. Prevención y tratamiento*. Santander. 2004. p. 175-81.
10. Bertó A, Miñana M, Miñana R: ONJ (Osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos). *Guía para el tratamiento y prevención en endodoncia*. *Gaceta Dental*. 2007 Mar; 179: 106-24.

11. Kanterewicz E. Bisfosfonatos. Rev Esp. Reumatol. 2004; 31(1):9-12.
12. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. J Pharmacol Exp Ther. 2001 Feb; 296 (2): 235-42.
13. Hawkins F, Jódar E, Martínez G, Azriel S , Serraclara A. Bisfosfonatos. Acciones fisiológicas y efectos biológicos. En: Bisfosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Monografía de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Madrid. FHOEMO. 2002. p. 19-27.
14. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. J Clin Invest. 1996 Jun 15; 97(12):2692-6.
15. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Aug; 104(2):186-93.
16. Naidu A, Dechow P, Spears R, Wright J, Kessler H and Opperman L. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008; 106: 829-37.
17. Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. Bone 2006 May; 38 (5):613-6.
18. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003. 61 (10): 1115-18.
19. Bagán JV, Jiménez Y, Murillo J, Hernández S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. Oral Oncol. 2006 Mar; 42(3):327-9.
20. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonates osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21 st century? J Oral Maxillofac Surg. 2005 May; 63 (5):682-9.

21. Fournier P, Boissier S, Filleur 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 Nov 15; 62 (22):6538-44.
22. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw- do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006 Nov 30; 355 (22): 2278-81.
23. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Sep; 302(3):1055-61.
24. Simon MJ, Niehoff P, Kimmig B, Wiltfang J, Acil Y. Expression profile and synthesis of different collagen types I, II, III, and human gingival fibroblasts, osteoblast, and SaOS-2 cells after bisphosphonate treatment. *Clin Oral Invest.* 2009 Jul 14. [Epub ahead of print]
25. Stepensky D, Kleinberg L, Hoffman A. Bone as an effect compartment. Models for uptake and release of drugs. *Clinical Pharmacokinetics.* 2003; 42 (10): 863-81.
26. Gibaldi M, Perrier D. Absorption kinetics and bioavailability. Gibaldi M and Perrier D Eds. *Pharmacokinetics.* 2ª ed. Nueva York: Marcel Dekker; 1982. p. 145-98.
27. Sharpe M, Noble S, Spencer MC. Alendronate. An update of its use in osteoporosis. *Drugs* 2001; 61 (7): 999-1039.
28. Dooley M, Balfour JA. Ibandronate. *Drugs.* 1999; 57 (1): 101-8.
29. Dunn CJ, Goa KL. Risedronate. A review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease. *Drugs.* 2001; 61 (5): 685-712.
30. Mönkkönen J, Koponen HM, Yalitalo P. Comparison of the distribution of three bisphosphonates in mice. *Pharmacol Toxicol.* 1989; 65: 294-8.
31. Lin JH, Duggan DE, Chen IW, Ellsworth RL. Physiological disposition of alendronate, a potent anti-osteolytic bisphosphonate, in laboratory animals. *Drug Metab Dispos.* 1991 Sep-Oct; 19(5): 926-32.
32. Fleisch H. Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs.* 1991 Dec; 42(6): 919-44.

33. Ardine M, Generali D, Donadio M, Bonardi S, Scoletta M, Vandone AM, et al. Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw? *Ann Oncol*. 2006 Aug; 17 (8):1336-7.
34. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Porras AG. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporos Int*. 1993; 3 (3): 13-6.
35. Fantasia JE. Bisphosphonates--what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May; 67(5):53-60.
36. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *Clin Oncol*. 2001 Jan 15; 19 (2):558-67.
37. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1; 21(21):4042-57. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1; 22 (7):1351.
38. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jun 2; 96 (11):879-82.
39. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2006 Aug; 81 (8):1047-53.
40. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1; 20 (17):3719-36.

41. Nadal C, Gascón P. Bisfosfonatos en tumores de afectación ósea. En: Bisfosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Monografía de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Madrid. FHOEMO. 2002. p. 49-61.
42. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer - a consensus paper of the Belgian Bone Club. Osteoporos Int. 2007 Nov; 18(11):1439-50.
43. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2): CD002068.
44. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. Laryngoscope. 2006 Jan; 116 (1):115-20.
45. Lipton A, Cook R, Saad F, Major P, Garnero P, Terpos E, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. Cancer. 2008 Jul 1; 113 (1):193-201.
46. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20; (3): CD003474.
47. García-Sanz R, Alegre A, Capote FJ, Hernandez JM, Rosiñol L, De la Rubia J, et al. Utilización de bisfosfonatos en pacientes con mieloma multiple: recomendaciones del comité de expertos del Grupo Español de Mieloma del Programa Español de Tratamientos en Hematología (GEM/PETHEMA). Medicina Clínica. 2010; 134 (6): 268-78.
48. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3): CD003188.
49. Díaz M, Moro MJ. Bisfosfonatos en otros estados hipercalcémicos. En: Bisfosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Monografía de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. FHOEMO. Madrid. 2002. p. 63-77.

50. Butazzoni M, Rosa Diez GJ, Jäger V, Crucelegui MS, Algranati SI, Plantalech L. Elimination and clearance of pamidronate by haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2006 Jun; 11 (3):197-200.
51. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2002 Feb 28; 346(9):653-61.
52. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3; 356 (18):1809-22.
53. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Jul; 17 (4): 462-6.
54. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Nov 30; 333 (22):1437-43.
55. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jun; 44 (6):813-8.
56. Morales A, Bachiller J. Bisfosfonatos en le enfermedad de Paget. En: *Bisfosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Monografía de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas*. Madrid. 2002. 4; 29-48.
57. Sosa M, Hernández D, Segarra MC. Bisfosfonatos en otras enfermedades/calcificaciones. En: *Bisfosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Monografía de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas*. Madrid. 2002. p. 107-12.
58. Sosa M, Castro R. Tratamiento de la osteoporosis. Metodología de su evaluación. *An Med Interna*. 2007; 24:53-56.
59. Sosa M, Travesí I, Castro R. Tratamiento de la osteoporosis. *An Med Interna*. 2007; 24:57-61.

60. Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH 3rd, Schimmer RC, Mahoney P, Hughes C, et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004 Mar; 15(3):231-7.
61. Watts NB. Bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Clin Geriatr Med*. 2003 May; 19 (2):395-414.
62. Gómez Font R, Martínez García ML, Olmos Martínez JM. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 May 1; 13(5): E318-24.
63. Riancho JA. Bisfosfonatos orales en el tratamiento de la osteoporosis. En: Riancho JA, González J. *Manual Práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*. Santander. 2004; (34):183-6.
64. Sánchez A. Bifosfonatos: ¿Por cuánto tiempo? *Actualiz Osteología* 2006; 2 (2): 86-88.
65. Ponte Fernández N, Estefania Fresco R, Aguirre Urizar JM. Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Aug 1;11(5):E396-400.
66. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol*. 2006 Jun; 17(6):897-907.
67. Aguiar Bujanda D, Bohn Sarmiento U, Cabrera Suárez MA, Aguiar Morales J. Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. *Ann Oncol*. 2007 Mar; 18(3): 556-60.
68. Hernández JL. Bisfosfonatos intravenosos y osteoporosis. En: Riancho JA, González J. *Manual Práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*. Santander. 2004. p. 187-91.
69. Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 2009 Feb; 122(2):22-32.
70. Jiménez-Soriano Y, Bagan JV. Bisphosphonates, as a new cause of drug-induced jaw osreonecrosis: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005 Jul 1; 10 (2): 88-91.

71. 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 Aug; 12 (4):267-71.
72. Sanchis JM. Concepto de osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. En: Bagán JV. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Valencia. Edit Medicina Oral.2008. p. 19-24.
73. Marx RE, Stern DS. Biopsy principles and techniques. Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment. Chicago: Quintessence, 2002. p. 36-8.
74. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. American Society for Bone and Mineral Research. 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 Oct; 22(10):1479-91.
75. American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Available at: http://www.aaoms.org/docs/position_papers/osteonecrosis.pdf. Accessed December 11, 2006.
76. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Mar; 65(3):369-76.
77. Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Oncol Pract. 2006; 2:7-14.
78. 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 Dec; 136(12):1658-68. Review. Erratum in: J Am Dent Assoc. 2006 Jan; 137(1):26.

79. 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 Mar; 19 (3):420-32.
80. American College of Rheumatology. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw [ACR Hotline]. Atlanta, GA: American College of Rheumatology; June 1, 2006. Available at: <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0606onj.asp>. Accessed March 12, 2008.
81. American Association of Endodontists. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws [AAE Position Statement]. Available at: <http://www.tupeloendo.com/pdfs/Bisphosphonate-Associated-Osteonecrosis.pdf>. Accessed July 10, 2008.
82. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc*. 2006; 137: 1144-1150.
83. Sambrook P, Oliver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician*. 2006 Oct; 35 (10): 801-3.
84. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol*. 2008 Jul; 35(7):1391-7. Epub 2008 Jun 1. Erratum in: *J Rheumatol*. 2008 Aug; 35 (8):1688. *J Rheumatol*. 2008 Oct; 35(10): 2084.
85. Junquera LM, Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y máxilofacial (SECOM). *Rev ESol y Maxilofac*. 2008 May-Jun; 30 (3): 145-56.
86. Bagan 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 bisfosfonatos *Med Oral Patol oral Cir Bucal* 2007; 12:279-83.

87. 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 Aug 1; 12(4): E336-40.
88. Bagan 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 tratados con bisfosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 May 1; 13(3): 161-7.
89. Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Apr; 10(2):97-101.
90. Reid I. Pathogenesis of osteonecrosis of the Jaw. *IBMS Bonekey* 2008; 2: 69-77.
91. Kudravi SA, Reed MJ. Aging, cancer, and wound healing. *In vivo*. 2000 Jan-Feb; 14 (1):83-92.
92. 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 Mar; 35 (3):155-60.
93. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, et al. Actinomycosis of the jaws--histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch*. 2007 Dec; 451(6):1009-17.
94. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Apr; 66(4):767-75.
95. Bartl R MG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a pathophysiologic approach. *Bone*. 2008; 42 (1):76.
96. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone*. 2009 Jan; 44 (1): 4-10.

97. Reid IR, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol*. 2009 Jan; 38(1):5-9.
98. Fournier P, Boissier S, Filleur 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 Nov 15; 62(22):6538-44.
99. Lam DK, Sándor 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 Nov; 73(9):839-43.
100. 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 Jan; 36(1):86-93.
101. 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 Jul; 102 (1):94-8.
102. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig*. 2009 Jun 18. [Epub ahead of print]
103. Henry D; Von Moos R; Vadhan-Raj. A double-blind, randomized study of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. (Abstract) 15th Congress of the European Cancer Organization (ECCO 15) and the 34th European Society for Medical Oncology (34th ESMO) Multidisciplinary Congress: Abstract 20LBA. Presented September 21, 2009. Disponible en: http://ex2.excerptamedica.com/CIW-09ecco/index.cfm?Fuseaction=CIS2002&hoofdnave=Abstracts&content=abs.details&what=FREE%20TEXT&searchtext=denosumab&topicselected=*&selection=ABSTRACT&qryStartRowDetail=1

104. Stopeck A; Body JJ; Fujiwara Y. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study. (Abstract) 15th Congress of the European CanCer Organization (ECCO 15) and the 34th European Society for Medical Oncology (34th ESMO) Multidisciplinary Congress: Abstract 20LBA. Presented September 21, 2009. Disponible en: http://ex2.excerptamedica.com/CIW-09ecco/index.cfm?Fuseaction=CIS2002&hoofdnave=Abstracts&content=abs.detail&what=FREE%20TEXT&searchtext=denosumab&topicselected=*&selection=ABSTRACT&qryStartRowDetail=2.
105. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Oct 15. [Epub ahead of print]
106. Pozzi S, Vallet S, Mukherjee S, Cirstea D, Vaghela N, Santo L, et al. High-dose zoledronic acid impacts bone remodeling with effects on osteoblastic lineage and bone mechanical properties. *Clin Cancer Res*. 2009 Sep 15; 15 (18):5829-39.
107. 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 Nov; 23 (11):1712-21.
108. Carstos VM ZS, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008 Jan; 139 (1):23-30.
109. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20; 24 (6): 945-52.
110. Coxon FP, Helfrich MH, Van't Hof R, Sebti S, Ralston SH, Hamilton A, et al. Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res*. 2000 Aug; 15 (8):1467-76.

111. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar; 90(3):1294-301.
112. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1; 357 (18):1799-809.
113. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18; 350(12):1189-99.
114. Solomon DH, Hochberg MC, Mogun H, Schneeweiss S. The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humerus in older adults. *Osteoporos Int.* 2009 Jun; 20(6):895-901.
115. 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 Jun; 24(6):1095-102.
116. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone.* 2007 Sep; 41(3):318-20.
117. 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 Jan; 139 (1):101-11.
118. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15; (12): 6222-6230.
119. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May; 66 (5):839-47.

120. Correia Vde F, Caldeira CL, Marques MM. Cytotoxicity evaluation of sodium alendronate on cultured human periodontal ligament fibroblasts. *Dent Traumatol.* 2006 Dec; 22 (6):312-7.
121. Thompson K, Rogers MJ, Coxon FP, Crockett JC. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Mol Pharmacol.* 2006 May; 69 (5):1624-32.
122. Rubegni P, Fimiani M. Images in clinical medicine. Bisphosphonate-associated contact stomatitis. *N Engl J Med.* 2006 Nov 30; 355(22):25.
123. Hernandez S. Mecanismos patogénicos de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. En: Bagán JV. *Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos.* Valencia. Medicina Oral SL.2008.p. 33-40.
124. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol.* 2005 Nov; 32(11):1123-8.
125. 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 May; 62(5):527-34
126. Sosa M, Gómez de Tejada MJ, Bagán JV, Díaz M, Díez A, Jódar E, et al. Osteonecrosis of the Jaw. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2009; 1 (1): 41-51.
127. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005 Jul 1; 104 (1):83-93.
128. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Jan; 67 (1):159-61.
129. 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 Oct 1; 112 (7):2709-12.

130. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data.. J Oral Maxillofac Surg. 2009 May; 67(5 Suppl):61-70.
131. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar; 92 (3):1172-5.
132. 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 Apr; 66 (4): 625-31.
133. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Mar; 65 (3):415-23.
134. Flichy-Fernández AJ, Balaguer-Martínez J, Peñarrocha-Diago M, Bagán JV. Bisphosphonates and dental implants: current problems. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Jul 1; 14(7):355-60.
135. Shane E, Goldring S, Christakos S, Drezner M, Eisman J, Silverman S et al. Osteonecrosis of the jaw: more research needed. J Bone Miner Res. 2006 Oct; 21(10):1503-5.
136. Estefanía R, Ponte R, Aguirre JM. Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws: review of the literature before 2005. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006 Nov 1; 11 (6):456-61.
137. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. Am J Med. 2009 Feb; 122(2):33-45.
138. Watts NB, Marciani RD. Osteonecrosis of the jaw. South Med J. 2008 Feb; 101(2):160-5.
139. Palaska PK, Cartsos V, Zavras AI. Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. Oncologist. 2009 Nov; 14(11):1154-66.
140. Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. Oncology. 2006 Aug; 20(9):1053-62.
141. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg. 2003 Sep; 61(9):1104-7.

142. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15; 21(22):4253-4.
143. Bagán JV, Murillo J, Jimenez 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 Feb; 34 (2):120-3.
144. 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 Jul; 35 (7):588-93.
145. Bamias A, Kastitis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1; 23 (34): 8580-7.
146. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos 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 Sep; 134 (6):620-3.
147. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Jul; 65 (7):1328-31.
148. Escobar EA, López J, Marques MS, Chimenos E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a Bifosfonatos: revisión sistemática. *Av. Odontoestomatol*. 2007; 23 (2): 91-101.
149. Gavalda C, Milián MA. Incidencia de la ONM en pacientes tratados con bisfosfonatos intravenosos. En: Bagán JV. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Valencia. Medicina Oral SL. 2008. p. 25-32.
150. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther*. 2007 Aug; 29(8):1548-58.

151. 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 Dec; 65 (12): 2397-410.
152. Colón-Emeric CS, Caminis J, Suh TT, Pieper CF, Janning C, Magaziner J, et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. 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 Jun; 20 (6): 903-10.
153. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol*. 2006 Jun; 7(6):508-14. Review. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2006 Jul; 7(7): 533.
154. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J*. 2005 Dec; 50(4): 4-13.
155. Marx RE. Uncovering the cause of "phossy jaw" Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Nov; 66 (11): 2356-63.
156. Bagán JV, Margaix M, Sarrión G, Marzal C, Silvestre J. Cuadro clínico y diagnóstico de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. En: Bagán JV. *Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos*. Valencia. Medicina Oral SL. 2008. p. 41-52.
157. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Oct; 102(4):433-41.
158. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007; 86 (11):1013–21.
159. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16; 144 (10):753-61. Review. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2006 Aug 1; 145 (3):235.

160. Bagán JV, Jimenez Y, Diaz 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*. 2008 Aug 18. [Epub ahead of print].
161. Woo SB, Mawardi H, Treister N. Comments on "Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification". *Oral Oncol*. 2008 Nov 25.
162. Junquera L, Gallego L. Non exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66 (7):1516–7.
163. Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol*. 2009 Feb 27. [Epub ahead of print]
164. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – 2009 update. *Aust Endod J*. 2009 Dec; 35 (3):119-30.
165. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc*. 2005 Dec; 136 (12):1675-81.
166. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Sosa-Henríquez M, Gebaguer Blanco A, Knezevic M, Castellano-Navarro JM. [Osteonecrosis maxilar secundaria al uso de bisfosfonatos por vía oral. Exposición de tres casos clínicos relacionados con alendronato]. *Rev Med Chil*. 2009 Feb; 137 (2):271-5.
167. Schwartz HC. Serum CTX testing. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Jun; 66 (6):1319-20; author reply 1320.
168. Assael LA. Serum CTX to prevent osteonecrosis/orthodontic extraction of third molars: paths toward minimizing surgical risk? *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Dec; 65 (12): 2395-6.

169. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol.* 2008 Nov; 44 (11):1088-9.
170. Lee C, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part I: biological concepts with a review of the literature. *Implant Dentistry.* 2009; 18 (6): 492-8.
171. Lee C, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: A prospective clinical study. *Implant Dentistry,* 2010; 19(1): 29-35.
172. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. American Society for Bone and Mineral Research Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jun; 66 (6):1320-1; author reply 1321-2. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Aug; 66 (8):1778.
173. Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc.* 2005 Dec; 136 (12):1669-74.
174. Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis.* 2009 Jan; 15 (1): 88-92.
175. Takaishi Y, Ikeo T, Nakajima M, Miki T, Fujita T. A pilot case-control study on the alveolar bone density measurement in risk assessment for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int.* 2009 Aug 25. [Epub ahead of print]
176. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006 Jul; 35(4): 236-43.

177. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Aug; 104 (2): 249-58.
178. Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med*. 2009 Jan; 50 (1): 30-5.
179. Fabbricini R, Catalano L, Pace L, Del Vecchio S, Fonti R, Salvatore M, et al. Bone scintigraphy and SPECT/CT in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med*. 2009 Aug; 50(8):1385.
180. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. 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 Dec; 139(12):1674-7.
181. Barker K, Rogers S. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the jaws: a guide for the general dental practitioner. *Dent Update*. 2006 Jun; 33(5):270-2, 275.
182. Carbonel E, Díaz JM, Murillo J. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. En: Bagán JV. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Valencia. Medicina Oral SL. 2008. p.71-90.
183. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, et al. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol*. 2007 May-Jun; 28(3):158-63.
184. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH (1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Mar; 65(3):573-80. No abstract available. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 May; 65(5):1059.

185. Pérez SB, Barrero MV, Hernández MS, Knezevic M, Navarro JM, Millares JR. Osteonecrosis maxilar asociada al uso de bisfosfonatos. Una propuesta para el tratamiento conservador. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Ener; 14 (1): 32-5.
186. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc*. 2007 Jul; 138(7): 971-7.
187. Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol*. 2007; 33 (6): 371-82.
188. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, et al. [Surgical treatment of maxillary osteonecrosis due to bisphosphonates using an Er: YAG (2940 nm) laser. Discussion of 17 clinical cases]. *Rev Belge Med Dent*. 2009; 64 (2): 87-95.
189. Engroff SL, Coletti D. Bisphosphonate related osteonecrosis of the palate: report of a case managed with free tissue transfer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 May; 105(5): 580-2.
190. Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, Mustazza MC, Marino SM, Gallucci C, et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *J Craniofac Surg*. 2006 Nov; 17(6):1080-3.
191. Diego R, D'Orto O, Pagani D, Agazzi A, Marzano U, Derada Troletti G, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar; 103(3):1-5.
192. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer*. 2010 Apr; 18(4): 449-60.
193. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, et al. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*. 2008 Mar; 36(2): 95-103.

194. Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, et al. Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2006 Nov; 84(4): 343-5.
195. Petrucci MT, Gallucci C, Agrillo A, Mustazza MC, Foà R. Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2007 Sep; 92 (9):1289-90.
196. Infante Cossío P, Cabezas Macián A, Pérez Ceballos JL, Palomino Nicas J, Gutiérrez Pérez JL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Jan 1; 13(1): 52-7.
197. Siddiqi A, Payne AG, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Sep; 108 (3):1-8.
198. Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*. 2006 Jul; 91(7):968-71.
199. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*. 2009 Jan; 20 (1):137-45.
200. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2007 Jul; 21(7):1545-8.
201. Jimenez Y, Poveda R. Prevención de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. En: Bagán JV. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. 2008; 91-108.

202. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, Cepollaro C, Filipponi P, Fiore E, et al. [Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis.]. Reumatismo. 2009 Oct-Dec; 61(4):260-84.
203. Goodell G. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. J Mass Dent Soc. 2006 Spring; 55 (1):44-8.
204. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: Part II: Relative contraindications. Implant Dent. 2007 Mar; 16(1):13-23.
205. Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, Morata-Murcia IM, Mompeán-Gambín Mdel C, Calvo-Guirado JL. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Jan 1; 15(1):65-9.
206. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007 Mar; 131 (3):311-20.
207. Parfitt AM. Letter: Correction of plasma calcium measurements. Br Med J. 1974 Mar 16; 1(5906):520.
208. Ekstrand KR. Improving clinical visual detection--potential for caries clinical trials. J Dent Res. 2004; 83:67-71.
209. Cortés FJ. Medición de la enfermedad en odontología comunitaria. En: Cuenca E, Manau C, Serra L. Odontología preventiva y comunitaria. Barcelona.Masson, S.A. 1999. p.303-25.
210. Sosa M, Hernández D, Estévez S, Rodríguez M, Limiñana JM, Saavedra P, et al. The range of bone mineral density in healthy Canarian women by dual X-ray absorptiometry radiography and quantitative computer tomography. J Clin Densitom. 1998 Winter; 1(4):385-93.
211. Diaz M, Carrasco JL, Honorato J, Perez R, Rapado A, Ruiz I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. Osteoporos Int. 1997; 7(1):59-64.
212. Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, et al. GIUMO Study Group. Quantitative ultrasound calcaneus

- measurements: normative data and precision in the spanish population. *Osteoporos Int.* 2002; 13(6):487-92.
213. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep; 8(9):1137-48.
214. Jaimes M, Oliveira GR, Olate S, Albergaria JR. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura. *Av. Odontoestomatol* 2008; 24 (3): 219-226.
215. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:356-60, 515.
216. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2005 Jul 7; 353(1):99-102; discussion 99-102. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005 Dec 22; 353(25):2728.
217. Yarom N, Elad S, Madrid C, Migliorati CA. Osteonecrosis of the jaws induced by drugs other than bisphosphonates - a call to update terminology in light of new data. *Oral Oncol.* 2010 Jan; 46 (1):1.
218. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2005 Jul 7; 353(1):99-102.
219. Biasotto M, Chiandussi S, Dore F, Rinaldi A, Rizzardi C, Cavalli F, et al. Clinical aspects and management of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws. *Acta Odontol Scand.* 2006 Nov; 64(6):348-54.
220. Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy. *Oral Dis.* 2005 Nov; 11(6):365-9.
221. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients treated with bisphosphonates: a retrospective study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 80-88.
222. 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 bisphosphonate therapy. *Oncologist.* 2008 Aug; 13(8): 911-20.

223. Etminan M, Aminzadeh K, Matthew IR, Brophy JM. Use of oral bisphosphonates and the risk of aseptic osteonecrosis: a nested case-control study. *J Rheumatol*. 2008 Apr; 35(4): 691-5.
224. Clarke BM, Boyette J, Vural E, Suen JY, Anaissie EJ, Stack BC Jr. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: the UAMS experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Mar; 136(3): 396-400.
225. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc*. 2005 Feb; 71(2): 111-3.
226. Diego R, D'Orto O, Pagani D, Agazzi A, Marzano U, Derada Troletti G, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar; 103(3):1-5.
227. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol*. 2006 Jan; 81 (1): 73-5.
228. Schwartz HC. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Jun; 62(6):763-4.
229. Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone*. 2009 Sep; 45(3):406-13.
230. Kos M, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg*. 2010 Jun; 38(4):255-9.
231. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008 Jun; 23(6):826-36.
232. Carmagnola D, Celestino S, Abati S. Dental and periodontal history of oncologic patients on parenteral bisphosphonates with or without osteonecrosis of the jaws: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Dec; 106 (6):10-5.

233. Dannemann C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone*. 2007 Apr; 40(4): 828-34.
234. Longobardi G, Boniello R, Gasparini G, Pagano I, Pelo S. Surgical therapy for osteonecrotic lesions of the jaws in patients in therapy with bisphosphonates. *J Craniofac Surg*. 2007 Sep; 18 (5):1012-7.
235. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int*. 2007 Oct; 18(10):1363-70.
236. Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust*. 2005 Apr 18; 182(8):417-8.
237. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Mar; 105(3): 358-64
238. Jung TI, Hoffmann F, Glaeske G, Felsenberg D. Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 Mar; 136(3):363-70.
239. 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 Jan; 140 (1): 61-6.
240. Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P, Meunier PJ, Goemaere S, Lippuner K, et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2007 Sep; 18 (9):1211-8.
241. Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol*. 2008 Dec; 19(12): 2091-2.
242. Aragon-Ching JB, Dahut WL. Osteonecrosis of the jaw and the use of antiangiogenic agents: just an association? *Oncologist*. 2008 Dec; 13 (12):1314; author reply 1315.
243. 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 Feb; 27 (2):221-6.
244. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Apr 2. [Epub ahead of print]
245. Stopeck A. Denosumab findings in metastatic breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2010 Mar; 8(3):159-60.
246. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 10; 27(32):5356-62.
247. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Sep; 67(9):1904-13.
248. Malden N, Beltes C, Lopes V. Dental extractions and bisphosphonates: the assessment, consent and management, a proposed algorithm. *Br Dent J.* 2009 Jan 24; 206(2):93-8.
249. Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, Lerman MA, Anderson KC. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. *Oral Oncol.* 2009 Feb; 45(2):164-72.
250. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008 Sep; 44(9):857-69.
251. Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract.* 2008 Jan; 9 (1):63-9.

252. Ficarra G, Beninati F. Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws: An Update on Clinical, Pathological and Management Aspects. *Head and Neck Pathol.* 2007 Dec; 1:132–140.
253. Sanna G, Zampino MG, Pelosi G, Nolè F, Goldhirsch A. Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of biphosphonates. *Ann Oncol.* 2005 Jul; 16 (7):1207-8.
254. Treister NS, Richardson P, Schlossman R, Miller K, Woo SB. Painful tongue ulcerations in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Jun; 105 (6):1-4.
255. Bagan JV, Jiménez Y, Hernández S, Murillo J, Díaz JM, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: a comparative study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Dec 1; 14(12):616-9.
256. Pazianas M, Blumentals WA, Miller PD. Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker. *Osteoporos Int.* 2008 Jun; 19 (6):773-9.
257. Yarom N, Elad S. Comment on Pazianas et al.: lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker. *Osteoporos Int.* 2008 Jun; 19(6):849-50; author reply 851.
258. Salem AM, Zohny SF, Abd El-Wahab MM, Hamdy R. Predictive value of osteocalcin and beta-CrossLaps in metastatic breast cancer. *Clin Biochem.* 2007 Nov; 40 (16-17):1201-8.
259. Coleman R, Brown J, Terpos E, Lipton A, Smith MR, Cook R, et al. Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: clinical evidence and future directions. *Cancer Treat Rev.* 2008 Nov; 34 (7):629-39.
260. Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist.* 2004; 9 Suppl 4:28-37.
261. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Oct; 104 (4): 473-7.

262. Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW, Sedghizadeh PP. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep*. 2010 Mar; 8 (1): 40-8.
263. 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 Sep 1; 12 (5): 351-6.
264. Cuevas MV, Martínez I, Fernández M, Zamora M, Álamo O. Osteonecrosis del maxilar en paciente con mieloma múltiple tratado con bisfosfonatos. *Rev Electron Biomed/ Electron J Biomed*. 2006; 3:14-28.
265. Gallego L, Junquera L. Consequence of therapy discontinuation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jan; 47(1):67-8.
266. Del Conte A, Bernardeschi P, La Ferla F, Turrisi G, D'Alessandro M, Montagnani F, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw 32 months after interruption of zoledronate in a patient with multiple myeloma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 May; 68 (5):1179-82.
267. Pastor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Pérez A, Sebastián-López C. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Jan 1; 11 (1):76-9.
268. Badr MS, Oliver RJ. Platelet-rich plasma: an adjunctive treatment modality for bisphosphonate osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jun; 67(6):1357.
269. Alons K, Kuijpers SC, de Jong E, Van Merkesteyn JP. Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treatment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Feb; 107(2):1-7.

270. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Mar; 39 (3):251-5.
271. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaws: an ounce of prevention may be worth a pound of cure. *Spec Care Dentist*. 2006 Jan-Feb; 26(1):8-12.
272. Krueger CD, West PM, Sargent M, Lodolce AE, Pickard AS. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Ann Pharmacother*. 2007 Feb; 41(2):276-84.
273. McLeod NM, Davies BJ, Brennan PA. Management of patients at risk of bisphosphonate osteonecrosis in maxillofacial surgery units in the UK. *Surgeon*. 2009 Feb; 7(1):18-23.
274. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorken JB. Bisphosphonates in oncology: rising stars or fallen heroes. *Oncologist*. 2009 Feb; 14 (2):181-91.
275. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone*. 2008 May; 42(5):841-7.
276. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Guidotti R, Ripasarti A, Zanzucchi E, et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed*. 2006 Aug; 77(2):109-17.
277. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Feb; 66(2):223-30.
278. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 May; 66 (5):1022-4.
279. Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol*. 2007 Sep; 78 (9):1664-9.

280. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006 May-Jun; 21 (3):349-53.
281. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol*. 2006 Aug; 17 (8):1197-204.
282. Bocanegra-Pérez, S, Limiñana-Cañal, J M, Vicente-Barrero M, Sosa-Henríquez M, Graziani-González R, Pérez-Ávila B, et al. Bisfosfonatos en las consultas de odontología en atención primaria. *Av. Odontoestomatol*. 2010; 26 (3): 143-151.
283. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C, et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*. 2008 Dec; 9 (12):1166-72.
284. Castillo Pardo de Vera JL del, García de Marcos JA, Arroyo Rodríguez S, Galdeano Arenas M, Calderón Polanco J. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de BFs. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2007 Oct; 29 (5): 295-308.
285. Graziani F, Cei S, La Ferla F, Cerri E, Itró A, Gabriele M. Association between osteonecrosis of the jaws and chronic high-dosage intravenous bisphosphonates therapy. *J Craniofac Surg*. 2006 Sep; 17(5):876-9.
286. Thakkar SG, Isada C, Smith J, Karam MA, Reed J, Tomford JW et al. Jaw complications associated with bisphosphonate use in patients with plasma cell dyscrasias. *Med Oncol*. 2006; 23(1):51-6.

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA

1	Clasificación de los BFs según su época de síntesis.
2	Bisfosfonatos: indicaciones de uso común.
3	Formulaciones, dosis y vías de administración de los BFs.
4	Relación de factores de riesgo descritos en asociación a ONM.
5	Publicaciones de casos de ONM relacionados con BFs.
6	Principales diferencias entre la ONM por BFs VO e IV.
7	Medidas preventivas para paciente tratados con BFs.
8	Hemograma. Unidades de referencia.
9	Hemostasia. Estudio básico de coagulación. Unidades de referencia.
10	Bioquímica general. Análisis de suero. Unidades de referencia.
11	Metabolismo óseo. Unidades de referencia.
12	Características basales antropométricas general y por sexo.
13	Historia ginecológica.
14	Diagnóstico primario general y por sexo.
15	Estilo de vida y hábitos por sexo.
16	Enfermedades concomitantes por sexo y patología.
17	Tratamientos concomitantes por sexo y patología.
18	Bisfosfonatos utilizados en patología oncológica
19	Bisfosfonatos utilizados en patología no oncológica
20	Exposición de casos clínicos oncológicos.
21	Exposición de casos clínicos no oncológicos
22	Factor desencadenante por sexo y patología primaria.
23	Localización de las lesiones de ONM por sexo y patología primaria.
24	Piezas dentarias ausentes, por sexo y patología primaria.
25	Tratamiento dental conservador.
26	Localización de la ONM y factor desencadenante.
27	Localización de ONM y primer BF utilizado.
28	Tiempo de evolución y localización de la ONM.
29	Localización de la ONM y primer síntoma.
30	Datos clínicos.
31	Marcadores bioquímicos de remodelado óseo por patologías I.
32	Marcadores bioquímicos de remodelado óseo por patologías II.
33	Analítica general por patologías.
34	Valores densitométricos por patologías
35	Valores de ultrasonidos (QUS) por patologías.
36	Comparaciones T-score por patologías

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA

1	Acción del sistema RANK-RANKL-OPG en el remodelado óseo
2	Estructura de los bisfosfonatos
3	Estructura de los bisfosfonatos y potencia de inhibición de la resorción
4	Mecanismo de acción de los bisfosfonatos
5	Mecanismo de acción de los bisfosfonatos nitrogenados
6	Interacción de los factores que contribuyen al desarrollo de la ONM
7	Clínica: Estadio I
8	Clínica: Estadio II
9	Clínica: Estadio III
10	Algoritmo para el manejo de pacientes en tratamiento con BFs VO
11	Material para la aplicación de concentrado autólogo de plaquetas
12	Distribución de los pacientes por sexo
13	Localización de las lesiones de ONM.
14	Frecuencia de distribución de las lesiones maxilares.
15	Distribución de la situación actual de los pacientes integrantes del estudio

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO

1	T-score columna por patologías
2	T-score cuello por patologías
3	T-score trocánter por patologías
4	T-score intertrocánter por patologías
5	T-score total de cadera
6	T-score QUS por patologías
7	Fracturas vertebrales por patologías

ANEXOS

ANEXO 1: CUESTIONARIO

- . N° Hª Clínica:.....
- . Apellidos y Nombre:.....
- . Dirección:.....
- . Teléfono:.....

Fechas de Revisiones

- 1ª Visita:.....
- 2ª Visita:.....
- 3ª Visita:.....
- 4ª Visita:.....
- 5ª Visita:.....

INDICE DE ESTUDIO

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| . REVISIÓN DE HISTORIA CLÍNICA | ☐ |
| . ANALÍTICA GRAL. RECIENTE | ☐ |
| . CUESTIONARIO | ☐ |
| . ORTOPANTOMOGRAFÍA | ☐ |
| . DENSITOMETRÍA | ☐ |
| . ULTRASONIDOS | ☐ |
| . RX LATERAL DORSO-LUMBAR | ☐ |
| . FOTOGRAFÍAS | ☐ |
| . GANMAGRAFIA | ☐ |
| . CULTIVO/ BIOPSIA | ☐ |
| . TAC | ☐ |

Estudio descriptivo de pacientes afectados de ONM (Osteonecrosis por Bisfosfonatos)

2. Sexo: 1. V 2. M

3 Edad: años . Fecha de Ncto.: -- . -- . ----

4. **Diagnóstico Primario:** 1. Osteoporosis 2. Neoplasia 3. Otras

5. Tiempo de Diagnóstico: 1. < 1 año 2. 1-3 años 3. > 3 años

6. Metástasis: 1. Sí 2. No Localización:.....

7. Hábitat: 1. Urbano 2. Rural

8. Raza: 1. caucásica 2. no caucásica: 1. negra 2. asiática 3. hispanoamericana

9. Estatura actual: cm 10. Peso: Kg

11. Envergadura: cm

Antecedentes Familiares de Interés:

12. Enfermedad Cancerosa o similar a la del paciente: 1. Sí 2. No.....

Antecedentes personales(mujer)

13. Edad 1ª regla: ____ años 14. Menopausia: ____ años 15. Paridad:.....

16. Anexectomía bilateral: 1 Sí 2 No

Hábitos:

17. Tabaco: 1. Sí 2. No 3 Exfumador 18. N°/ día: cigarros 19.Años:.....

20. Alcohol: 1. Si (habitual) 2. Si (esporádicamente) 3. No 4. Exbebedor

21. Ingesta de lácteos en la dieta: 1. Si 2. No Raciones/día.....mg/día
(1 ración=1 vaso de leche=1 yogurt= 1 porción de queso=200g de calcio)

22. Drogas: 1. Sí 2. No Responde 1: 1. Inhalada 2. Fumada 3. Oral 4. IV 5. Varias

23. Ejercicio físico: 1. No 2. Poco <30' 3. Moderado 30-60' 4. Mucho >60'

24. Enfermedades:

1. Asma.

2. Hipertensión,

3. Enf. Respiratorias Crónicas

4. Diabetes 1. Tipo I 2. Tipo II

5. Hepatopatía Crónica

6. Renales

7. Tiroideas: 1. Hipotiroidismo 2. Hipertiroidismo

8. Hiperparatiroidismo.

9. Anemias

10. Discrasias sanguíneas (drepanocitosis, talasemia)

11. Colagenopatías/ Vasculitis:

12. Inmunodeficiencias:

25. **Medicamentos:** (que reciba o haya recibido durante más de 6 meses al año, oral o inhalada)

1. Tto. Previo de Osteoporosis: 1. Sí 2. No

2. Tratamiento hormonal sustitutivo: 1. Si 2. No

3. Calcitonina 1. Sí 2. No
4. SERMs (Raloxifeno: Evista; Optruma): 1. Sí 2. No
5. Estroncio (Protelos; Osseor): 1. Sí 2. No
6. Suplemento de Calcio: 1. Sí 2. No 3. Calcio + Vit. D
7. Protectores Gástricos: 1. Sí 2. No
8. Hipnóticos/Tranquilizantes: 1. Sí 2. No
9. Tiazidas: 1. Sí 2. No
10. Antiepilépticos: 1. Sí 2. No
11. H. Tiroideas: 1- Sí 2. No
12. Anticoagulantes/ Antiagregantes: 1. Sí 2. No
13. Analgésicos/Antiinflamatorios: 1. Sí 2. No
14. Inmunosupresores: 1. Sí 2. No
15. Esteroides: 1. Sí 2. No
16. Quimioterapia: 1. Sí 2. No
26. Radioterapia de cabeza y cuello: 1. Sí 2. No. Cantidad:
- . Alergias Medicamentosas: 1. Si 2. No.....
- . TTo. Actual:.....
27. **Bisfosfonato utilizado:**..... Fecha inicio y término:.....
28. Via admón.: 1. IV 2. Oral.(1 Ayunas mañana 2 Ayunas mediodía)
29. Dosis:mg
30. Frecuencia: 1. 28 días 2. diario 3. semanal 4. mensual 5. anual
31. Tiempo usado: meses:.....
32. **Dosis total tomada de BF:**.....mg
- . ¿Quién se lo receto por primera vez?: 1. Oncólogo 2. UMO 3. Traumatólogo
4. Ginecólogo 5 Otro (indicar).....
- . ¿Por qué lo dejo?:.....

	<u>Genérico</u>	<u>Comercial</u>	<u>Vía admón.</u>
1	Etidronato	Didronel	oral
2	Alendronato	Fosamax	oral
3	Risedronato	Actonel	oral
4	Tiludronato	Skelid	oral
5	Ibandronato	Bonviva	oral
6	Pamidronato	Aredia	IV
7	Zoledronato	Zometa	IV
8	Clodronato	Mebonat	oral
9	-----	-----	-----

Historia Odontológica (en los últimos 5 años)

33. Cepillado dientes: 1. No 2. 1 vez/día 3. > de 1 vez/día
34. Uso de Colutorios 1. Si 2. No 1. Antiplaca 2. Flúor
35. Sangrado de encías al cepillado: 1. Si 2. No
36. Sensibilidad dental: 1. Si 2. No
37. Sequedad bucal y sensación de ardor. 1. Si 2. No.
38. Se le ha roto algún diente: 1. Si 2. No Pieza N°..... Causa:
39. Flemón- Absceso reciente. 1. Si 2. No Pieza N°.....
40. Apretamiento Dentario. 1. Si 2. No

41. Férula de descarga. 1. Si 2. No
 42. Chasquidos, ruidos en ATM. 1. Si 2. No
 43. Prótesis completa /parcial removible. 1. No 2. Superior 3. Inferior 4. Sup-Inf
 44. Se quita la prótesis para dormir. 1. Si 2. No 3. A veces
 45. Implantes. 1. Si 2. No

En los últimos 3 años....

46. Se ha hecho limpieza dental profesional: 1. Sí 2. No
 47. Se ha hecho tratamiento Periodontal: 1. Si 2. No
 48. Se ha hecho tto. Dental: 1. Si 2. No (1. Extracción 2. Empaste 3. Endodoncia)
 49. ¿Le recomendaron revisión dental y/o tto dental necesario, antes de empezar el tto Con BF?: 1. Si 2. No

Paciente con ON (Síntomas y Signos)

50. Inicio Asintomático: 1. Si 2. No
 51. ¿Cuál fue su primer síntoma?:.....
 52. ¿Se realizó tto. Dental previo a ON?: 1. Si 2. No. ¿Cuál?:.....
 53. ¿Cuándo tiempo después apareció su primer síntoma?:.....
 54. Motivo para la Extracción dentaria: 1. dolor por caries 2. resto dentario 3. movilidad
 55. Información y Consentimiento del paciente: 1. Si 2. No
 56. Sutura después de la extracción: 1. Si 2. No
 57. ¿Suspendió el BF antes del tto dental?: 1. Si 2. No. Tiempo ¿Quién lo indicó?.....
 58. ¿Suspendió el tto. BF cuando apareció la ON?: 1. Si 2. No. ¿Cuándo?:.....
 59. Antibióticos antes del Tto. Dental. 1. Si 2. No Tipo:.....
 60. Antibióticos después de Tto dental 1. Si 2. No Tipo:..... Tiempo (3-7d)
 61. Enjuagues de CLHX antes de cirugía dental. 1. Si 2. No
 62. Enjuagues de CLHX al día siguiente de la cirugía dental 1. Si 2. No
 63. Imposibilidad para colocarse prótesis dentales: 1. Si 2. No 3. Sólo en maxilar afecto
 64. Dificultad de manejo nutricional: 1. Si 2. No
 65. Fiebre: 1. Si 2. No Tª:.....
 66. Tiempo de evolución de ONM:semanas
 67. Síntomas que presenta actualmente:
 • Dolor:
 • Ulceración mucosa:
 • Hueso expuesto:
 • Pérdida de hueso:
 • Supuración:
 • Halitosis:
 • Perdida dentaria: Piezas:.....
 • Movilidad dentaria: Piezas:.....
 • Sensación alterada ("mandíbula pesada", "disestesias", "entumecimiento")
 • Fístulas: 1. Si 2. No Localización:.....
 • Náuseas: 1. Si 2. No
 • Mal sabor en boca: 1. Si 2. No
 • Otros síntomas:.....
 68. Ha tenido periodos asintomáticos o de gran mejoría de su lesión: 1. Si 2. No
 - Reseña de cómo el paciente describe la evolución de sus síntomas.....

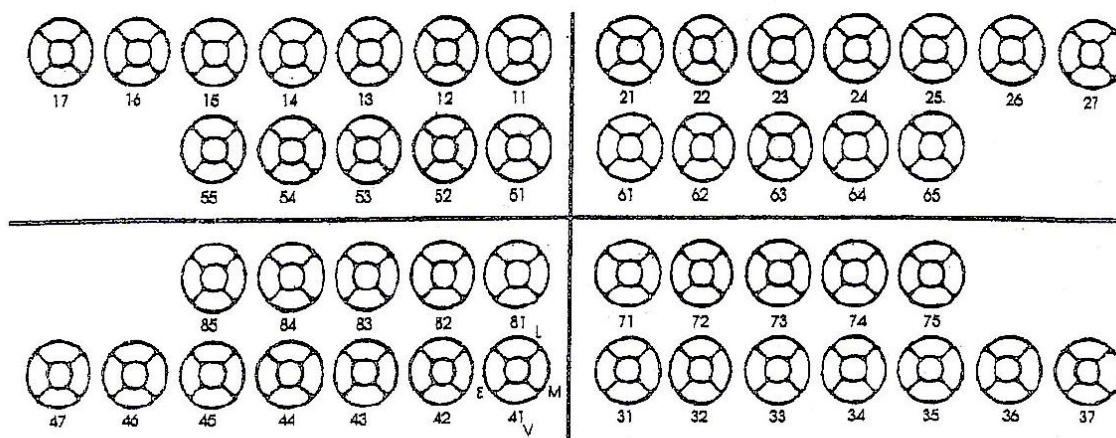
69. Tratamiento ante ONM

- Antibióticos: Cuáles:.....
Penicilina V, Amoxicilina, Amoxi/clavulánico, Clindamicina (Dalacin),
Eritromicina, Metronidazol, Espiramicina, Doxiciclina, Azitromicina,
- Antimicóticos: Cuáles:.....
Nistatina suspensión, Clotrimazol, Fluconazol, Ketoconazol
- Antiinflamatorios/ Analgesicos: Cuáles:.....
- Colutorios de CLHX 0,12%: Frecuencia:.....
- Anestésicos locales
- Pomada, spray o gel local: Cuáles:.....
- Desbridamiento local de la herida (curetaje):
- Desbridamiento óseo mínimo para reducir bordes agudos que lesionen tejidos
- Resección marginal o Segmentaria:
- Secuestrectomía y Colgajo musculomucoso del lecho:
- Cultivos microbianos (D/D de infecciones concomitantes):
- Biopsia (en caso de sospecha de metástasis):

Exploración Oral

70. **Mucosas.** 1. Normal 2. Alterada
71. **PH salival** (6,5-7): 1. Normal 2. Alterado
72. Signos de Patología **Glandular**: 1. Si 2. No. Si es Si:
1. mucosa reseca, brillante y eritematosa
2. semimucosa labial reseca con escamas y costras
3. caries de cuellos dentarios
73. Lesiones asociadas a Candidiasis orales: 1 Si 2 No
1. Queilitis angular 2. Estomatitis protética
74. **Torus.** 1. Si 2. No Localización: 1. Mandíbula 2. Maxilar 3. Ambos
75. Comunicación boca-senomaxilar: 1. Si 2. No Localización:.....
76. **Localización de Osteonecrosis:** 1. Mandíbula 2. Maxilar superior 3. Ambos
4. Unilateral () 5. Bilateral
77. Características de la lesión ON: 1. ulceración 2. supuración 3. hueso expuesto
4. Fístula 5. Otras:.....
78. Región dentaria/desdentada que afecta:.....
79. Traumatismo en partes blandas por los bordes agudos del hueso expuesto:
1. Si 2. No
- Otras observaciones en relación a la lesión por ON:.....
.....
80. Otras lesiones en boca:
- | | | | | |
|-------------------------------|-------|-------|-------------------|------------|
| 1. Lesión por prótesis | 1. Si | 2. No | Localización..... | Tipo:..... |
| 2. Lesión por dientes | 1. Si | 2. No | Nº.....M-D-V-L | Tipo:..... |

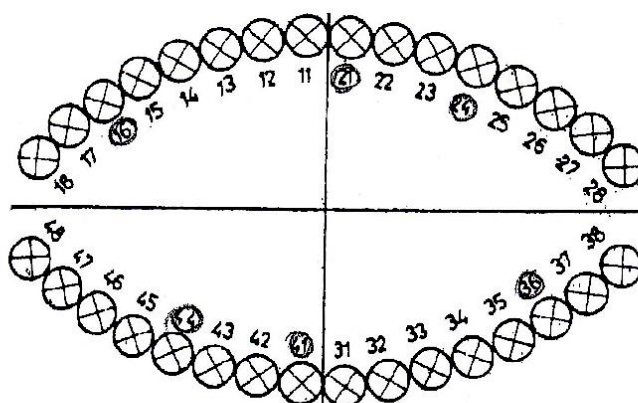
ODONTOGRAMA



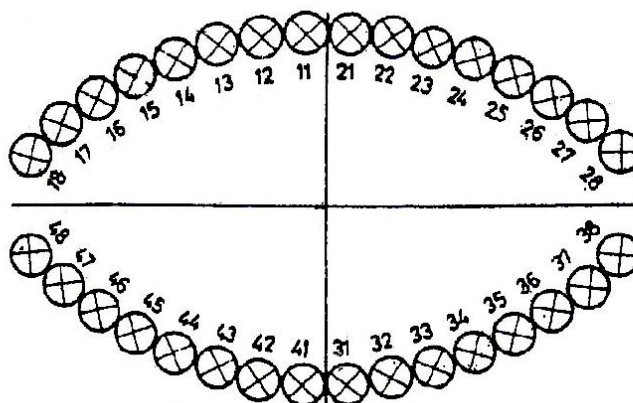
CAOD:

CAOS:

ÍNDICE GINGIVAL:



ÍNDICE HIGIENE:



85. **Ortopantomografía** realizada: 1. Si 2. No
1. Imágenes radiolúcidas. 1. Si 2. No .Zona dentaria:.....
 2. Imágenes radiopacas. 1. Si 2. No .Zona dentaria:.....
 3. Restos radiculares. 1. Si 2. No .Zona dentaria:.....
 4. Afectación altura del hueso alveolar. 1. Si 2. No 1. Leve 2. Moderada 3. Grave
 5. Endodoncias. 1. Si 2. No Pieza:.....
 6. Implantes. 1. Si 2. No N°..... Zona dentaria:.....
 7. Prótesis fijas 1. Si 2. No Zona dentaria:.....
 8. Dientes Incluidos. 1. Si 2. No Piezas:.....
 9. Alteración en ATM: 1. Si 2. No Zona:.....
 10. Alteración y/o reabsorción de raíz: 1. Si 2. No Pieza:.....
 11. Fractura dentaria y/o maxilar. 1. Si 2. No Pieza/Zona:.....
 12. Otras observaciones en la Ortopantomografía (alvéolos vacíos, secuestros, etc.)
.....
.....
86. **DXA**: T-score: Columna Vertebral (total): Cadera derecha (cuello):
87. **QUS**: T-score:
88. **Rx lateral dorso-lumbar** realizada: 1. Sí 2. No
89. Existe fractura vertebral: 1. Sí 2. No
90. N° de vértebras afectadas: Localización: 1. Lumbar 2. Dorsal 3.D-L
91. **Medicina Nuclear** (Tc 99): 1. Si 2. No
92. **TAC**: 1. Si 2. No
93. **RNM**: 1. Si 2. No

Hematología:

97. Hemograma: Hematíes _____ Leucos _____ Plaquetas: _____
 98. V.S.G. 99. Quick: 100. INR:

Bioquímica:

101. Glucosa (70-110 mg/dl)	102. Urea (10-50 mg/dl)
103. Creatinina (0.60-1.50 mg/dl)	104. Acido úrico (2.6-7.2 mg/dl)
105. Proteínas Totales (6.4-8.4 g/dl)	106. Colesterol Total (120-250 md/dl)
107. Colesterol HDL (45-75 mg/dl)	108. Colesterol LDL (0-155 mg/dl)
109. Triglicéridos (30-200 mg/dl)	110. Sodio (135-145 mM/l)
111. Potasio (3.5-5.1 mM/l)	112. Fosforo (2.5-4.9 mg/dl)
113. Calcio total (8.5-10.1 mg/dl)	

SUERO (ENZIMAS):

114. AST/GOT (5-37 U/L)	115. Fosfatasa Alcalina (50-136 U/L)
116. Gamma GT (0-55 U/L)	117. F.Acida Tartrato resistente (0- 3.3 U/L)

HORMONAS

118. P1NP: Propéptido Aminoterminal:	119. Osteocalcina:
120. BETA-CROSSLAPS	121. PTH intacta
122. TSH	

PRUEBAS ESPECIALES

123. Vitamina D 25-Hidroxi (12-54 ng/ml)

124. Proteinograma: 1 Normal 2 Alterado

125. **ORINA**: 1 Normal 2 Alterada

1. Calcio:	2. Creatinina	3. Fósforo:
------------	---------------	-------------

126. **Diagnóstico de la ON** por:

1 Clínica

2 RX

3 Otras pruebas:.....

¿Tiene necesidades de tto dental/ periodontal/ etc?: Cuáles:.....

.....

.....

. Se hace alguna recomendación/ Tto.: 1. Si 2. No.....

.....

.....

ANEXO 2 : GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- AAE: American Association of Endodontists
- AAMO: Academia Americana de Medicina Oral
- AAOMS: Academia Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales
- ACR: American College of Rheumatology
- ADA: American Dental Association
- ALN: alendronato
- ANZBMS: Australian and New Zealand Bone and Mineral Society
- APC: concentrado autólogo de plaquetas
- ASBMR: American Society for Bone and Mineral Research
- ATP: adenosina trifosfato
- BF: bisfosfonato o bifosfonato
- BFs: bisfosfonatos o bifosfonatos
- BONE: Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe
- BUA: Broadband ultrasound attenuation (coeficiente de atenuación del ultrasonido)
- CAOD: dientes careados, ausentes u obturados
- CAOMS: Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
- C-Fms: receptor del CSF
- CHX: clorhexidina
- CLD:clodronato
- CT y TC: tomografía computarizada
- DMO: densidad mineral ósea
- DPH: densidad promedio mineral del hueso
- DXA: absorciometría radiológica dual (densitometría ósea)
- FDA: Food and Drug Administration
- FGF: factores de crecimiento fibroblástico
- FPP: farnesildifosfato
- GH: hormona del crecimiento

- GIUMO: grupo de investigación en ultrasonido y metabolismo mineral
- GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto
- GTPasa: guanosina trifosfatasa
- HCM: hipercalcemia maligna
- HORIZON: The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly
- IBN: ibandronato
- IG: Índice de gingival
- IGF: factores de crecimiento insulínico
- IL: interleucinas
- IV: intravenosa
- M-CSF: factores estimulantes de colonias de macrófagos
- MDP: metileno difosfonato
- MM: mieloma múltiple
- MOGA: Medical Oncology Group of Australia
- N-BFs: bisfosfonatos nitrógenados
- NS: no especificado
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- ONM: Osteonecrosis de los maxilares
- OP: ortopantomografía
- OPG: osteoprotegerina
- ORN: Osteorradionecrosis
- PAM: pamidronato
- PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- PDGFs: concentrado de plaquetas enriquecido con factores de crecimiento
- PG: prostaglandina
- PHP: Índice de práctica de higiene del paciente
- PRP: tratamiento con concentrado autólogo de plaquetas enriquecido con factores de crecimiento.
- PTH: paratohormona

- PTHrP: proteína relacionada con la hormona paratiroidea
- QUI: Índice de consistencia
- QUS: ultrasonidos cuantitativos de calcáneo
- RANK: Receptor del activador del factor nuclear Kappa-B
- RANL: ligando de receptor del activador del factor nuclear Kappa-B
- rhPTH: hormona paratiroidea humana recombinante
- RM: resonancia magnética
- RSD: risedronato
- sCTX: telopéptido C-terminal del colágeno de tipo I en suero
- SECOM: Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial
- SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral
- SOS: Speed of Sound (velocidad de transmisión del ultrasonido)
- SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotones únicos
- Tc: tartrectomía
- TGF- β : factor de crecimiento transformante beta
- TNF: factor de necrosis tumoral
- Tto: tratamiento
- UMO: Unidad Metabólica Ósea
- VO: vía oral
- ZOL: zoledronato