

Osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonatos: Revisión de 491 casos

Osteonecrosis of the jaws associated with use of bisphosphonates: A review of 491 cases

Hernández Viguera S*, Jané-Salas E**, Pérez Tomas R***, López-López J**

RESUMEN

En los últimos años, el número de pacientes que presenta osteonecrosis maxilar asociada al uso de bifosfonatos (BIONJ) se ha incrementado. Esto es debido al aumento en el consumo de bifosfonatos, los cuales se asocian al tratamiento de carcinomas con metástasis óseas, mieloma múltiple, osteoporosis, osteopenia y enfermedades metabólicas como la enfermedad de Paget.

Objetivo: Analizar el número de casos de pacientes que han desarrollado osteonecrosis de maxilares asociado al uso de bifosfonatos, publicados desde Junio del año 2006 hasta Abril 2010.

Método: En esta revisión, se consultaron las bases de datos Pubmed-Medline, Scielo e Índice Médico Español, incluyendo límites en la búsqueda, para recopilar los casos de BIONJ que se hayan publicado desde el año 2006 hasta la actualidad. Los artículos seleccionados presentaban casos, en los cuales los pacientes que recibían bifosfonatos desarrollaban BIONJ.

Resultados: Se encontraron 491 casos de BIONJ en total, de ellos 49,3% eran mujeres, 32% hombres y 18,7% no se establecía el género. La mayoría de estos casos se presentaron en la mandíbula y asociados particularmente al ácido zolendrónico.

Conclusiones: En los próximos años se espera que el número de pacientes que desarrollen esta complicación vaya en aumento, en particular en mujeres, a las cuales se les indica cada vez más esta medicación para el tratamiento de la osteoporosis.

Palabras clave: Osteonecrosis, bifosfonatos, maxilares.

SUMMARY

In the last years, the number of patients presenting jaw osteonecrosis associated with the use of bisphosphonates (BIONJ) has increased. This is due to increased consumption of bisphosphonates, which are associated with the treatment of carcinomas with bone metastases, multiple myeloma, osteoporosis, osteopenia and metabolic diseases such as Paget's disease.

The aim of this review is to analyze the number of cases of patients who developed jaws osteonecrosis-associated with the use of bisphosphonates, published from June 2006 to April 2010.

In this review, we referred to the databases Pubmed-Medline, Scielo and Spanish Medical Index, including limits on the search to collect BIONJ cases published from 2006 up to now. The selected papers presented cases in which the patients who received bisphosphonates developed BIONJ.

We found 491 cases of BIONJ in total, of which 49.3% correspond to women, 32% to men and 18.7%, did not establish gender. Most of these cases occurred in the mandible and associated particularly with zoledronic acid.

* Profesor auxiliar. Instituto Odontoestomatología. Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile. Chile.

** Profesor de Medicina Bucal. Universidad de Barcelona. España.

*** Profesor de Biología Celular. Universidad de Barcelona. España.

In the coming years it is expected that the number of patients who develop this complication increase, particularly in women, who are more and more prescribed this medication for the osteoporosis treatment.

Key words: Osteonecrosis, bisphosphonates, jaw.

Fecha de recepción: 17 de agosto de 2011.

Aceptado para publicación: 10 de septiembre de 2011.

Hernández Viguera S, Jané-Salas E, Pérez Tomas R, López-López J. Osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonatos: Revisión de 491 casos. *Av. Odontoestomatol* 2012; 28 (4): 199-209.

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de los maxilares (ONJ) asociadas a bifosfonatos es un tipo de osteomielitis crónica de lenta progresión y cuya curación en forma espontánea es difícil. El fenómeno de la osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonatos fue descubierta algunos años después de aprobarse el uso de estos fármacos (1,2). Los bifosfonatos son un grupo de drogas sintéticas que se utilizan para tratar una variedad de enfermedades metabólicas y malignas del hueso. Son análogos de los pirofosfonatos endógenos, potentes inhibidores naturales de los osteoclastos. Además, tienen una gran afinidad por los cristales de hidroxiapatita. Una vez fijados al hueso impiden la disolución de los cristales de hidroxiapatita así como la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos al inhibir su actividad y estimular la apoptosis. Estos compuestos fueron desarrollados en las últimas tres décadas y se usan en el tratamiento de muchos desórdenes del óseos, como en metástasis óseas, osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia asociada a neoplasias o en lesiones osteolíticas del mieloma múltiple. Su eficacia ha sido extendida además, al uso en osteogénesis imperfecta y displasia fibrosa (3-7).

Los bifosfonatos actúan a nivel tisular, inhibiendo la resorción ósea y por lo tanto, disminuyendo el recambio óseo, actúan también a nivel celular, al actuar sobre los osteoclastos, provocando alteraciones de su actividad sobre la superficie ósea, y a nivel molecular, donde modularían la función de los osteoclastos mediante una interacción con un receptor celular o con una enzima intracelular. Además, tendrían otros efectos secundarios como la inhibición

de la calcificación en las hipercalcemias por neoplasias, y una reducción en la reacción inflamatoria de las articulaciones en el tratamiento de la artritis (3).

La eficacia biológica y clínica de los bifosfonatos varía según su tipo estructural. Generalmente, son divididos en dos clases: los que contienen nitrógeno que, al mismo tiempo, son los más potentes, entre ellos: el alendronato, ibandronato, incadronato, olpadronato, pamidronato, risedronato y zoledronato; los que no poseen nitrógeno, que son, principalmente: clodronato, etidronato y tiludronato (3) (Tabla 1).

El zoledronato es un bifosfonato de tercera generación, de uso endovenoso, aprobado el año 2002 por la FDA, siendo en la actualidad el más potente de los que se dispone. Por esto, la mayor parte de los casos de BIONJ ocurren asociados al uso de este fármaco, ya que su empleo es casi sistemático en los pacientes con neoplasias en los que clínicamente existe un elevado riesgo de hipercalcemia maligna o metástasis óseas como ocurre en el mieloma múltiple, cáncer próstata, cáncer de mama y linfomas. Los bifosfonatos orales están aprobados para el tratamiento de la osteoporosis y osteopenia en algunos casos. Durie et al, indican que un 10% de los pacientes que reciben zoledronato y un 4% de los que reciben pamidronato desarrollan ONJ antes de los 36 meses (2,8).

Los primeros casos de BIONJ fueron reportados por primera vez el año 2003 por Marx RE, el cual identificó 36 casos de hueso expuesto en maxilar, mandíbula o en ambos huesos, en pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento con bifosfonatos, ya sea pamidronato o zoledronato (10).

TABLA 1.- NOMBRES COMERCIALES DE BIFOSFONATOS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN (4)

Nombre genérico	Nombre comercial
Pamidronato	Aredia®, IV
Tiludronato	Skelid®, Oral
Alendronato sódico	Fosamax®, Armol®, Bifemelan®, Eucalen®, Fixopan®, Indrol®, Neobon®, Ostex®, Tibolene®, Oral
Etidronato	Didronel®, Difosfén®, Osteum®, Oral
Risedronato	Actonel®, Oral
Ácido zoledrónico	Zometa®, Reclast®, Aclasta®, IV
Ibandronato	Boniva®, Bonviva®, Oral
Clodronato	Bonefos®, Hemocalcin®, Mebonat®, Oral
Incadronato	Sin marca comercial
Olpadronato	Sin marca comercial

Existen 2 clasificaciones clínicas, la primera propuesta por Rugiero SL (2006) y la más reciente propuesta por Bagán y cols. (2009) (4,9) (Tabla 2).

Los pacientes son diagnosticados con ONJ si presentan las siguientes características: (11,12)

1. En la actualidad recibe o recibió tratamiento con bifosfonatos.
2. Presenta hueso expuesto en la región maxilofacial que persiste por más de 8 semanas.
3. No tiene historia de radioterapia en la región de los maxilares.

Desde el punto de vista clínico se aprecia típicamente, hueso expuesto y necrótico en algún sector del maxilar o mandíbula, el cual se asocia con frecuencia a tractos sinusales en la mucosa o en la piel, y con descarga purulenta y/o dolor. El diagnóstico diferencial de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos incluye la osteítis alveolar, osteomielitis infecciosa, patología periapical, osteorradionecrosis,

TABLA 2.- CLASIFICACIÓN CLÍNICA, SEGÚN RUGIERO SL (2006) Y BAGÁN Y COLS. (2009): (4,9)

Estadio	Clasificación de Rugiero	Estadio	Clasificación de Bagán
1	Exposición ósea asintomática, sin signos clínicos de inflamación o infección.	1	Exposición ósea con hueso necrótico o una úlcera pequeña de la mucosa oral sin exposición del hueso necrótico. Asintomático.
2	Exposición ósea con infección, dolor, signos de eritema e inflamación de la mucosa, con o sin supuración.	2a	Exposición ósea con hueso necrótico o una pequeña fístula oral sin exposición de hueso, pero sintomática. Hay dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.
3	Existe exposición ósea, dolor, inflamación e infección. Es frecuente que exista una fístula cutánea o fractura patológica.	2b	Exposición ósea con hueso necrótico o una fístula pequeña sin exposición de hueso, pero sintomática. Dolor e infección de tejidos blandos/hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa.
		3	Exposición ósea. Hueso necrótico, dolor, infección y algún signo como fractura patológica, fístula extraoral u osteólisis que se extiende al borde inferior.

actinomicosis, carcinoma de células escamosas y metástasis óseas, entre otras entidades (6,13).

En el año 2007, se publicó una revisión de los casos clínicos que fueron publicados desde Septiembre del 2003 hasta Mayo del 2006, en que se detectaron 340 casos de pacientes que desarrollaron esta complicación (14). El propósito de esta revisión de la literatura es evaluar los nuevos casos de osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos, aparecidas desde el año 2006 al 2010.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline, Scielo e Índice Médico Español, donde se incluyeron las siguientes palabras claves: *Osteonecrosis, Bisphosphonates, Jaw*. Estos términos fueron cruzados entre sí. Además, se seleccionaron los siguientes límites: Estudios en humanos, lenguaje inglés o español, fecha: 01/06/2006 hasta 01/05/2010. Luego de esta búsqueda, se excluyeron algunos artículos que se encontraban publicados en más de una revista. Se incluyeron todos los artículos de casos clínicos, reporte de casos, series de casos y/o estudios uni o multicéntricos, seleccionando finalmente 66 artículos. Se analizaron datos clínicos de relevancia como el diagnóstico primario, tipo de bifosfonato utilizado, localización de ONJ y procedimientos odontológicos previos en cada caso.

RESULTADOS

Del total de casos incluidos (n= 491), 32% son hombres (n= 157) y 49,3% mujeres (n= 242). Existen 92 (18,7%) casos encontrados, en los cuales el género no se especificó. El promedio de edad es de 65,9 años. El rango de edad es de 36 a 86 años. El mieloma múltiple corresponde a la patología con un mayor número de casos de ONJ, y el uso del zolendronato es el bifosfonato más asociado a la aparición de ésta (48% de los casos). El bifosfonato oral más asociado a ONJ es el alendronato, en un 11% de los casos. Dentro de los procedimientos dentales que podrían desencadenar la formación de ONJ se encuentra la extracción dental en un amplio porcentaje de los casos (48%). La localización de preferen-

cia para el desarrollo de ONJ es exclusivamente en mandíbula en un 58 % de los casos. (Tablas 3-6).

DISCUSIÓN

La aparición de BIONJ es un fenómeno que cada vez se estudia más. Se sabe que se presenta asocia-

TABLA 3.- DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE ONJ SEGÚN EL DIAGNÓSTICO PRIMARIO DE LOS CASOS

Diagnóstico primario asociado al uso de bifosfonatos	Nº casos
Mieloma múltiple	232
Carcinoma de mama	115
Osteoporosis/osteopenia	74
Carcinoma de próstata	30
Carcinoma renal	5
Artritis reumatoide	3
Otros	19
No especifica	13
Total	491

TABLA 4.- DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE ONJ SEGÚN EL BISFOSFONATO UTILIZADO

Tipo de bisfosfonato	Nº casos
Zolendronato	235
Alendronato	55
Pamidronato	30
Risendronato	9
Ibandronato	3
Clodronato	3
Pamidronato/zoledronato	97
Ibandronato/zoledronato	4
Risendronato/alendronato	5
Bisfosfonatos orales (sin especificar)	12
Asociación de 3 o más bisfosfonatos	6
No se establece	17
Otros	15
Total	491

TABLA 5.- DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN LA LOCALIZACIÓN EN QUE SE PRESENTABA LA ONJ

Localización de la ONJ	Nº casos
Maxilar	107
Mandibular	286
Ambos	18
No específica	80
Total	491

TABLA 6.- FACTORES DESENCADENANTES

Procedimientos previos realizados	Nº casos
Exodoncia	238
Irritación por prótesis	25
Asociado a implantes	37
Cirugías orales	11
Espontáneo	30
Otros	45
Sin antecedentes	105
Total	491

da particularmente al uso de bifosfonatos endovenosos nitrogenados (15). La destrucción provocada por la osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonatos es considerada como un fenómeno tiempo y dosis dependiente. En un estudio de Saia G y cols., en el que se evaluó la ocurrencia de BIONJ en pacientes de alto riesgo, que consumían bifosfonatos nitrogenados, y en los que se realizaron intervenciones quirúrgicas de extracciones dentales, la aparición de esta complicación fue baja y se producía principalmente dentro de los 3 primeros meses de seguimiento (12). En la actualidad preocupa la aparición de ONJ en mujeres con osteoporosis que se encuentran en terapia con alendronato, pues la población que padece esta enfermedad aumenta y por lo tanto, se podría esperar que la cantidad de pacientes que desarrollen esta complicación también lo hagan. Además, el mayor número de pacientes de sexo femenino que reporta la literatura, puede reflejar su asociación con el tratamiento de metástasis en cáncer de mama (1,16).

Dentro de los factores de riesgo que se asocian a BIONJ, se encuentran el uso de corticoides, pacientes en radioterapia, extracciones dentales y pobre higiene dental. En nuestra revisión, en un gran porcentaje de casos se presentaba posterior a la realización de exodoncias dentales (1).

Con respecto a los implantes dentales en pacientes que consumen bifosfonatos, diversos autores señalan que existe un riesgo mayor de fracaso, ya sea en la oseointegración cuando se colocan los implantes en pacientes que están en tratamiento con bifosfonatos o cuando ya se encuentran oseointegrados y el paciente comienza una terapia con bifosfonatos. Aunque este riesgo sería menor de un 1%, es devastador para los pacientes cuando ocurre (17).

El efecto antiangiogénico de los bifosfonatos puede posiblemente explicar la mayor frecuencia de lesiones en mandíbula, hueso que además posee características anatómicas y fisiológicas que favorecen su aparición (1,14).

Recientemente, Filleul O y cols., publicaron una revisión de BIONJ, en la cual desde el primer reporte publicado el año 2003 hasta septiembre del 2009, encontraron 2400 casos publicados. Sin embargo, en nuestra revisión, en la cual, para abarcar el mayor número de casos publicados, se realizó la búsqueda en otras bases de datos además de Medline, como Scielo o el índice médico español, solo fue posible encontrar 490 casos. Esta notable diferencia, puede corresponder a los criterios de búsqueda utilizados (keywords o límites introducidos), o a que existan una gran cantidad de casos publicados antes del año 2006, ya que nuestra revisión corresponde desde ese año en adelante. Anteriormente, Escobar-López E y col., ya habían realizado una revisión similar abarcando desde el año 2003 hasta el 2006, en la cual se encontraron 340 casos de BIONJ (14,18).

Otro de los inconvenientes al momento de realizar revisiones del número de pacientes de BIONJ, es el sesgo que se produce al publicar casos más de una vez, en diversas revistas, o dando un enfoque distinto a la presentación, el cual en esta revisión se intentó disminuir, considerando sólo una vez los casos que se encontraron publicados en más de una revisi-

ta y realizando una detallada revisión de los artículos de un mismo autor o grupo investigador.

Se han publicado una serie de recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la BIONJ, en pacientes que se encuentran en tratamiento con bifosfonatos, haciendo énfasis en la importancia de que los profesionales de la salud (mé-

dicos, odontólogos), estén suficientemente informados acerca de esta enfermedad, síntomas y el tratamiento, y de entregar además, toda la información necesaria al paciente acerca de los riesgos, en particular al momento de realizar algún procedimiento odontológico como extracciones dentales. Se hace mucho énfasis además, en la necesidad de realizar controles odontológicos periódicos a los

TABLA 7.- SERIES DE CASOS CON OSTEONECROSIS DE MAXILARES ASOCIADOS A USO DE BIFOSFONATOS

Autor	Año	Nº	Autor	Año	Nº
Frei (11)	2010	1	Srinivasan (48)	2007	3
Lazarovici (20)	2010	27	Pancholi (49)	2007	1
Goss (17)	2010	7	Herbozo (50)	2007	3
Pautke (21)	2010	1	Adornato (51)	2007	12
Truong (22)	2010	1	Montazeri (52)	2007	1
Longo (23)	2009	1	Montebugnoli (5)	2007	16
Vairaktaris (24)	2009	1	Kumar (53)	2007	3
Bocanegra-Pérez (7)	2009	3	Pozzi (15)	2007	35
Takagi (25)	2009	1	Brooks (54)	2007	2
Smith (26)	2009	1	Mortensen (55)	2007	7
Cetiner (27)	2009	5	Anguita (56)	2006	1
Khan (28)	2009	1	Kademani (57)	2006	2
Grasko (29)	2009	1	Nase (58)	2006	1
Pautke (30)	2009	2	Dimitrakopoulos (3)	2006	11
Christodoulou (31)	2009	5	Junquera (59)	2009	21
Stubinger (32)	2009	8	Dimopoulos (60)	2006	15
Alons (33)	2009	7	Heras Rincón (61)	2007	15
Bocanegra-Perez (34)	2008	2	Chiu (62)	2010	12
Nocini (35)	2008	7	Del Conte (63)	2010	1
Engroff (36)	2008	1	Crepim (64)	2010	1
Reiriz (37)	2008	1	Clarke (65)	2007	25
Ferrari (38)	2008	1	Dannemann (66)	2007	23
Alonso Estellés (39)	2008	1	Leite (67)(68)	2006	1
Kumar (16)	2008	13	Braun (68)	2006	1
Infante Cosio (40)	2008	4	CK Tong (69)	2010	1
Lobato (41)	2008	3	Shin (70)	2010	1
Borrás-Blasco (42)	2007	1	Hong (71)	2010	24
Statz (43)	2007	1	Boonyapakorn (72)	2008	22
Siegel (44)	2007	1	Vahtsevanos (73)	2009	80
Levin (45)	2007	1	Goranova (74)	2009	1
García-Saenz (46)	2007	3	Curi (75)	2007	3
Malden (47)	2007	3	Cismezi Senel (76)	2007	1
Navarro Martín (78)	2007	1	Zervas (77)	2006	28

pacientes que se encuentran en tratamiento con bifosfonatos (1,19).

La BIONJ es una complicación poco frecuente, pero que al momento de presentarse, puede tener efectos devastadores para los pacientes. Es importante mantener en controles periódicos a los pacientes que se encuentran en tratamiento con bifosfonatos, manteniendo un buen estado de salud oral, y evitando en la medida de lo posible, acciones odontológicas que puedan desencadenar la aparición de la BIONJ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med* 2009;60:85-96.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):2-12.
3. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(7):588-93.
4. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(4):433-441.
5. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(4):473-7.
6. Ryan P, Saleh I, Stassen LF. Osteonecrosis of the jaw: a rare and devastating side effect of bisphosphonates. *Postgrad Med J*. 2009;85(1010):674-7.
7. Bocanegra-Perez S, Vicente-Barrero M, Sosa-Henriquez M, Gebaguer Blanco A, Knezevic M, Castellano-Navarro JM. Osteonecrosis of the jaw secondary to oral alendronate: Report of three cases. *Rev Med Chil* 2009;137(2):275-9.
8. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353(1):99-102.
9. Bagan 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* 2009;45(7):645-6.
10. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.
11. Frei M, Bornstein MM, Schaller B, Reichart PA, Weimann R, Iizuka T. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw combined with jaw metastasis of prostate adenocarcinoma: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(4):863-7.
12. Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(4):797-804.
13. Bagan JV. Infecciones de los maxilares. In: *Medicina Oral SL*, editor. *Medicina Bucal*. 1° ed. Valencia, España: Medicina Oral S.L. 2008; p. 201.
14. Escobar L EA, López L J, Marques MS, Chimenos K E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av Odontoestomatol* 2007;23 (2):91-101.
15. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Baldini L, Angrilli F, Pennese E, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 2007;48(1):56-64.

16. Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract* 2008;9(1):63-9.
17. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(2):337-43.
18. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(8):117-24.
19. Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(4):E336-40.
20. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(4):790-6.
21. Pautke C, Bauer F, Bissinger O, Tischer T, Kreutzer K, Steiner T, et al. Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(1):125-9.
22. Truong SV, Chang LC, Berger TG. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw presenting as a cutaneous dental sinus tract: a case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):672-6.
23. Longo R, Castellana MA, Gasparini G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and left thumb. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):e242-3.
24. Vairaktaris E, Vassiliou S, Avgoustidis D, Stathopoulos P, Toyoshima T, Yapijakis C. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the mandible associated with a common thrombophilic mutation in the prothrombin gene. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(9):2009-12.
25. Takagi Y, Sumi Y, Harada A. Osteonecrosis associated with short-term oral administration of bisphosphonate. *J Prosthet Dent* 2009;101(5):289-92.
26. Smith A, Kressley A, Saif MW. Oral osteonecrosis associated with the use of zoledronic acid: first case of a patient with advanced pancreatic cancer and bone metastases. *JOP* 2009;10(2):212-4.
27. Cetiner S, Sucak GT, Kahraman SA, Aki SZ, Kocakahyaoglu B, Gultekin SE, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *J Bone Miner Metab* 2009;27(4):435-43.
28. Khan AM, Sindwani R. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the skull base. *Laryngoscope*. 2009;119(3):449-52.
29. Grasko JM, Herrmann RP, Vasikaran SD. Recurrent low-energy femoral shaft fractures and osteonecrosis of the jaw in a case of multiple myeloma treated with bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(3):645-9.
30. Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(3):471-6.
31. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 2009;76(3):209-11.
32. Stubinger S, Dissmann JP, Pinho NC, Saldamli B, Seitz O, Sader R. A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. *Lasers Surg Med* 2009;41(1):26-30.

33. 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;107(2):e1-7.
34. Pérez SB, Barrero MV, Hernández MS, Knezevic M, Navarro JM, Millares JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. A proposal for conservative treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(12):E770-3.
35. Nocini PF, Saia G, Bettini G, Ragazzo M, Blandamura S, Chiarini L, et al. Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(4):373-9.
36. 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;105(5):580-2.
37. Reiriz AB, De Zorzi Pde M, Lovat CP. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a case report. *Clinics (Sao.Paulo)* 2008;63(2):281-4.
38. Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A, Balestreri A, et al. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):999-1003.
39. Alonso Estellés R, Campo López C, Aguilar Jiménez J, Desco Agulló F. Fístulas mandibulares en una mujer de 75 años. *Revista Clínica Española* 2008;208(3):165-7.
40. Infante Cossio P, Cabezas Macian 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;13(1):E52-7.
41. Lobato JV, Mauricio AC, Rodrigues JM, Cavaleiro MV, Cortez PP, Xavier L, et al. Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(1):99-106.
42. Borrás-Blasco J, Rosique-Robles D, Giner-Marco V, Galán-Brotons A, Castera E, Costa S. Possible delayed onset of osteonecrosis of the jaw in association with zoledronic acid. *J Clin Pharm Ther* 2007;32(6):651-4.
43. Statz TA, Guthmiller JM, Humbert LA, Johnson GK. Intravenous bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol* 2007;78(11):2203-8.
44. Siegel MA, Migliorati CA, Velez I, Forrest M. Exposed bone in the palate. *J Am Dent Assoc* 2007;138(10):1341-13.
45. Levin L, Laviv A, Schwartz-Arad D. Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2007;138(9):1218-20.
46. García Sáenz JA, López Tarruella S, García Paredes B, Rodríguez Lajusticia L, Villalobos L, Díaz Rubio E. Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonate event: three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(5):E351-6.
47. Malden NJ, Pai AY. Oral bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws: three case reports. *Br Dent J* 2007;203(2):93-7.
48. Srinivasan D, Shetty S, Ashworth D, Grew N, Millar B. Orofacial pain - a presenting symptom of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws. *Br Dent J* 2007;203(2):91-2.
49. Pancholi M, Edwards A, Langton S. Bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaw mimicking a tumour. *Br Dent J* 2007;203(2):87-9.
50. Herbozo PJ, Briones DL, Ferres AJ, Torrealba RL. Severe spontaneous cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(8):1650-4.

51. 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;138(7):971-7.
52. Montazeri AH, Erskine JG, McQuaker IG. Oral sodium clodronate induced osteonecrosis of the jaw in a patient with myeloma. *Eur J Haematol* 2007;79(1):69-71.
53. Kumar V, Pass B, Guttenberg SA, Ludlow J, Emery RW, Tyndall DA, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *J Am Dent Assoc* 2007;138(5):602-9.
54. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(6):780-6.
55. Mortensen M, Lawson W, Montazem A. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate use: Presentation of seven cases and literature review. *Laryngoscope* 2007;117(1):30-4.
56. Anguita CT, Agurto PJ, Roa EI, Laissle CG. Osteonecrosis associated with the use of bisphosphonates: Case report. *Rev Med Chil* 2006; 134(9):1161-5.
57. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1100-3.
58. Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2006;137(8):1115-9; quiz 1169-70.
59. Junquera L, Gallego L, Cuesta P, Pelaz A, de Vicente JC. Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *Am J Otolaryngol* 2009;30(6):390-5.
60. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos 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;91(7):968-71.
61. Heras Rincon I, Zubillaga Rodriguez I, Castrillo Tambay M, Montalvo Moreno JJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(4):E267-71.
62. Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY, Chang SW. Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw - a serial case analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(5):1055-63.
63. 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;68(5):1179-82.
64. Crepin S, Laroche ML, Sarry B, Merle L. Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(6):547-54.
65. 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;136(3):396-400.
66. Dannemann C, Gratz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone*. 2007;40(4):828-34.
67. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MG, Paula LM, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(1):14-21.
68. Braun E, Iacono VJ. Bisphosphonates: case report of nonsurgical periodontal therapy and

- osteonecrosis. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26(4):315-9.
69. Tong CK, Ho ST, Wong SL. Osteonecrosis of the jaw after oral bisphosphonate for osteoporosis. *Hong Kong Med J* 2010;16(2):145-8.
70. Shin EY, Kwon YH, Herr Y, Shin SI, Chung JH. Implant failure associated with oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontal Implant Sci* 2010;40(2):90-5.
71. Hong JW, Nam W, Cha IH, Chung SW, Choi HS, Kim KM, et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia. *Osteoporos Int*. 2010;21(5):847-53.
72. 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;44(9):857-69.
73. 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;27(32):5356-62.
74. Goranova-Marinova VS, Pechalova-Petrova PF, Goranov SG. Osteonecrosis of the jaw in patients on bisphosphonate treatment. review of literature with contribution of a case of multiple myeloma. *Folia Med (Plovdiv)* 2009;51(4):53-7.
75. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Araujo SR, Feher O, dos Santos MO, et al. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(2):349-55.
76. Senel FC, Saracoglu Tekin U, Durmus A, Bagis B. Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):562-5.
77. 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;134(6):620-3.
78. Navarro Martín M, López Sánchez G, Fonseca Sánchez E, Cruz Hernández J. Dolor maxilar en mujer de 36 años con metástasis óseas. *Semerger* 2007;33(6):330-1.

CORRESPONDENCIA

José López López
Pabellón de Gobierno
Departamento de Odontoestomatología.
Facultad de Odontología
Campus Universitario de Bellvitge
Despacho 2-29
Feixa Llarga, s/n
08907-L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Correo electrónico: 18575jll@gmail.com