



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Osteonecrosis de los maxilares relacionada con el tratamiento con bifosfonatos

P. Atanes-Bonome^a, A. Atanes-Bonome^{b,*}, P. Ríos-Lage^c y A.D. Atanes-Sandoval^d

^a Odontología, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

^b Medicina de Familia y Comunitaria, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, España

^c Medicina de Familia y Comunitaria, España

^d Servicio de Reumatología, CHU A Coruña, A Coruña, España

Recibido el 30 de marzo de 2013; aceptado el 18 de mayo de 2013

Disponible en Internet el 1 de septiembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Osteonecrosis;
Bifosfonatos;
Maxilares;
Osteonecrosis de los
maxilares relacionada
con bifosfonatos

KEYWORDS

Osteonecrosis;
Bisphosphonates;
Jaw;
Bisphosphonate-
related jaw
osteonecrosis

Resumen Los bifosfonatos, análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos, han demostrado su eficacia para el tratamiento de las lesiones osteolíticas asociadas a metástasis óseas o al mieloma múltiple, la hipercalcemia maligna, la enfermedad de Paget y la osteoporosis. Numerosas publicaciones durante los últimos años consideran que la osteonecrosis de los maxilares está asociada al tratamiento con bifosfonatos. El manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con osteonecrosis de los maxilares es de una enorme dificultad. Es importante que los pacientes sean informados del riesgo de presentar esta complicación para tener la oportunidad de recibir procedimientos dentales previos al inicio del tratamiento. Las medidas preventivas deben realizarse antes, durante y después del tratamiento con bifosfonatos. Ante una osteonecrosis de los maxilares establecida, la actitud debe ser conservadora: enjuagues con clorhexidina y antibióticos. El tratamiento quirúrgico debe reservarse para aquellos pacientes que presenten síntomas.

© 2013 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

Abstract The bisphosphonates are stable inorganic pyrophosphate analogs that have demonstrated their efficacy in treatment of osteolytic lesions associated with bony metastases, and multiple myeloma, malignant hypercalcemia, Paget's disease, and osteoporosis. Several publications within the last few years have suggested that osteonecrosis of the jaw is associated with bisphosphonate therapy. The diagnosis and management strategies of the patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is very difficult. It is important for patients to be informed of the risk of this complication, so that they have the opportunity to assess the need for dental treatment before starting therapy. Preventive measures must be taken before,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonio.atanes.sandoval@sergas.es (A. Atanes-Bonome).

during, and after treatment with bisphosphonates. If osteonecrosis of the jaw is present, management should be conservative: oral chlorhexidine and antibiotics. Surgical treatment should be reserved for those patients who are symptomatic.

© 2013 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los bifosfonatos (BF) son análogos del pirofosfato (P-O-P) que se caracterizan por la presencia de 2 átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-c-P), lo que les confiere una gran resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite unirse fuertemente a la hidroxiapatita de la matriz mineralizada. Los BF se incorporan al hueso, donde permanecen largo tiempo: se calcula que la vida media del alendronato es de unos 10 años¹. Los BF de uso clínico disponibles en nuestro país aparecen reflejados en la [tabla 1](#). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la reabsorción ósea mediante la inhibición de la actividad osteoclástica²⁻⁵. También tienen un efecto inhibidor de la proliferación celular tumoral y de la angiogénesis⁵⁻⁸. Se usan en la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la osteogénesis imperfecta, las lesiones osteolíticas asociadas a metástasis óseas o al mieloma múltiple y en la hipercalcemia maligna^{2,5,8-11}.

A partir del año 2003 se empiezan a publicar un número creciente de pacientes tratados con estos fármacos que presentan una «osteonecrosis de los maxilares», lo que se denomina *osteonecrosis de los maxilares relacionada con los BF* (OMRB)^{2,4,7,12-22}. Este inusitado interés se debe a las enormes dificultades del manejo de esta entidad, por lo que se están publicando una gran cantidad de artículos que intentan establecer pautas o recomendaciones e incluso estrategias y protocolos para su diagnóstico, prevención y tratamiento^{1,3-6,8-11,14,21,23-26}.

En la actualidad, al menos académicamente, se puede hablar de 2 entidades con diferentes grados de información científica: la OMRB en relación con la administración intravenosa (iv) de estos medicamentos para pacientes oncológicos (pamidronato y zoledronato) y la OMRB en relación con la administración oral de los mismos (aquí se incluyen también los BF iv con las indicaciones clásicas de los orales: osteoporosis, enfermedad de Paget, etc.). Para el primer grupo las estrategias de prevención y tratamiento empiezan a estar consolidadas, mientras que para el segundo se precisará de una mayor documentación científica para alcanzar este objetivo⁹.

Definición

Con objeto de diferenciar a la OMRB de otras enfermedades que cursan con exposiciones óseas y retrasos en la cicatrización de los procesos alveolares, los pacientes deben cumplir las 3 características siguientes^{10,11}:

1. Tratamiento actual o previo con BF.
2. Hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas.

3. No antecedentes de radioterapia en la región maxilofacial.

Las entidades que deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial son: osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis y periodontitis, caries, enfermedad periapical y alteraciones de la articulación temporomandibular^{10,11}.

Epidemiología

La incidencia de la OMRB en pacientes oncológicos que reciben BF iv oscila entre el 0,8 y el 12%^{10,11,25,27} y con los BF orales entre el 0,01 y el 0,04%^{9-11,27}. Aunque se ha descrito en una gran variedad de tumores, el mieloma múltiple es el más frecuente, seguido del cáncer de mama^{9,21,28,29}. La edad media es de 65,5 años, encontrándose el pico de edad entre la séptima y octava década. La relación hombre/mujer es 2:2,6 e incluso 2:3^{8,21,29}. La mandíbula es el hueso más afectado^{1,4,21,29}.

Entre los *factores de riesgo* ([tabla 2](#)), los más importantes son los relacionados con el fármaco, los factores locales (exodoncias y prominencias óseas) y algunos factores demográficos y sistémicos como la edad avanzada, raza caucásica, diagnóstico de cáncer y osteoporosis^{11,24,28}.

Fisiopatología

El mecanismo exacto que lleva a la aparición de la OMRB todavía se desconoce. Parece estar causada por una falta de aporte vascular, de remodelado y de regeneración ósea. El principal problema en la OMRB es la incapacidad de los osteoclastos para remover, reparar o contener áreas de hueso enfermo o que ha cumplido con su vida útil, por lo que la capacidad de adaptación funcional del tejido óseo está disminuida⁵.

Manifestaciones clínicas

La OMRB se manifiesta clínicamente como una exposición ósea (hueso de color blanco amarillento) en la cavidad oral. Al principio, es asintomática, pero se convierte en sintomática cuando se genera una infección secundaria o un traumatismo en el tejido blando adyacente y/u opuesto. Pueden producirse pérdidas de piezas dentarias, inflamación de tejidos blandos, fístulas, dolor, disestesias, abscesos dentales, etc.^{1,3,26}. Los síntomas pueden aparecer espontáneamente en el hueso o, más frecuentemente, en el sitio de una extracción dental previa²³.

Tabla 1 Bifosfonatos de uso clínico comercializados en España

Nombre genérico	Nombre comercial	Indicación	Vía de administración	Potencia relativa ^a
Etidronato	Osteum, Difosfén	Osteoporosis, enfermedad de Paget	Oral	1
Clodronato	Mebonat, Bonefos	Hipercalemia y osteólisis en neoplasias malignas	Oral e iv	10
Tiludronato	Skelid	Enfermedad de Paget	Oral	10
Alendronato	Fosamax, Fosavance	Osteoporosis	Oral	1.000
Pamidronato	Aredia	Hipercalemia maligna, metástasis óseas, enfermedad de Paget	iv	100
Risedronato	Actonel	Osteoporosis, enfermedad de Paget	Oral	5.000
Ibandronato	Bonviva	Osteoporosis, hipercalemia maligna y metástasis óseas	Oral e iv	10.000
Zoledronato	Aclasta (5 mg) Zometa (4 mg)	Osteoporosis, enfermedad de Paget Hipercalemia maligna, enfermedad metastásica	iv iv	100.000

iv: intravenosa.

^a Potencia relativa con respecto a etidronato.

Pruebas complementarias

La más utilizada es la *ortopantomografía*, que en estadios precoces no aporta información. Posteriormente se ven áreas radiolúcidas y radioopacas, relacionadas con secuestros óseos e incluso destrucción ósea (osteólisis)^{5,9}.

La *tomografía computarizada* y la *resonancia magnética* permiten un diagnóstico precoz y establecen la verdadera extensión de la osteonecrosis (estadio clínico)^{8,9}.

Se recomienda la realización de *cultivos microbiológicos* y *antibiograma*^{5,9}.

La *biopsia ósea* solo se hará si se sospecha que la lesión guarda relación directa con la enfermedad (neoplasia) que motivó la utilización iv de los BF⁹.

La determinación sérica del *telopéptido c-terminal del colágeno tipo I* (CTX) no es predictiva del desarrollo de OMRB a nivel individual, pero puede identificar a aquellos pacientes que se encuentran en zona de riesgo⁸:

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

Diagnóstico

Se basa en el cumplimiento de los criterios de la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) descritos en la definición^{10,11}.

Tratamiento y prevención

En la actualidad, no se dispone de un tratamiento eficaz y definitivo de la OMRB^{3,26}. El tratamiento de la OMRB establecida es difícil, requiere largo tiempo, es invasivo y de pronóstico incierto^{3,5}. Por lo tanto, es muy importante encaminar todos los esfuerzos a mejorar la prevención, comenzando por la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollarla³. Las medidas preventivas y

terapéuticas se basan en series de casos de pacientes y en opiniones de expertos.

Prevención

Pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos

Dado que no se han publicado casos de OMRB por debajo de los 6 meses de administración del BF iv, hay autores⁹ que proponen que no se contraindiquen los procedimientos invasivos que puedan ser necesarios durante los 3 primeros meses de tratamiento.

Antes y durante los 3 primeros meses de la administración del tratamiento iv en pacientes asintomáticos.

El objetivo en este grupo de pacientes es minimizar el riesgo de desarrollar la OMRB. Se debe retrasar el inicio de la terapia con BF hasta que la salud dental sea óptima^{10,11}.

Se debe informar al paciente de los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar una vez que se ha instaurado el tratamiento y de la persistencia del riesgo un largo periodo de tiempo después del mismo^{9,24}.

Se debe educar al paciente sobre la importancia del mantenimiento de la higiene bucal y acudir lo más pronto posible a su odontólogo ante cualquier síntoma^{5,9,19}.

Se deben realizar todos los tratamientos odontológicos no invasivos apropiados para alcanzar un buen nivel de salud oral, los cuales pueden realizarse durante la administración del BF^{9-11,24}.

Si el paciente presenta focos infecciosos, tanto dentoalveolares como periodontales, deben ser tratados de inmediato y deben ser extraídas todas las piezas dentales de pronóstico incierto^{10,11,24,25}. Se recomienda esperar 14 a 21 días entre la exodoncia y el inicio del BF iv para que se cure la misma⁹⁻¹¹.

La colocación de implantes intraóseos es un tema controvertido^{2,3,14,31,32}. No se recomienda la colocación de implantes antes de la administración iv de BF si se espera que no haya finalizado el periodo de osteointegración en ese momento⁹.

Tabla 2 Factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con el tratamiento con bifosfonatos

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

Fuentes: Ruggiero et al.¹¹, del Castillo Pardo de Vera et al.²¹, Campisi et al.²⁴, Casal Llorente et al.²⁷, Estilo et al.²⁸, Escobar López et al.²⁹ y Sarasquete et al.³⁰

Si el paciente precisa una cirugía dentoalveolar debe ser completada en este momento^{10,11,26}.

Se debe evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protésicos^{9-11,24,25}.

Durante la administración del tratamiento iv (después de los 3 primeros meses de tratamiento) en pacientes asintomáticos

Se recomiendan revisiones odontológicas periódicas cada 3-4 meses según unos autores^{24,26} o cada 6 meses según otros^{9,25,26}. Es de capital importancia mantener una buena higiene oral para prevenir una enfermedad dental que pueda requerir cirugía dentoalveolar^{10,11,26}.

Debe evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral que dañe el hueso^{9-11,24}.

Ante la presencia de un foco infeccioso, el tratamiento de los conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo traumatismo periapical y periodontal, con cobertura antibiótica⁹.

Si hay piezas dentales inviables, debe extraerse la corona y tratar con endodoncia las raíces^{10,11,25,26}.

No deben realizarse implantes dentales en los pacientes oncológicos expuestos a los BF iv más potentes (zoledronato y pamidronato) o administrados con mucha frecuencia (4 a 12 veces al año)^{10,11}.

Después del tratamiento intravenoso en pacientes asintomáticos⁹

Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral, al menos, durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del BF. Aunque es cierto que se ha demostrado la presencia de zoledronato hasta 12 años después, no hay datos al respecto en la literatura médica, por lo que este punto permanece controvertido.

El odontólogo deberá motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente durante largo tiempo.

Pacientes tratados con bifosfonatos orales

Antes de la administración del bifosfonato oral

Se debe informar y recomendar a los pacientes evaluar su salud oral y los especialistas en salud oral tienen 3 años para poder realizar el tratamiento que consideren necesario para alcanzar el óptimo estado de salud oral⁹⁻¹¹.

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

Se puede realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, pero se deberá obtener un consentimiento informado que incluya el riesgo de desarrollar OMRB y se deberá controlar periódicamente (al menos anualmente) el estado de salud oral⁹⁻¹¹.

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

Se recomienda la suspensión del BF oral durante, al menos, 3 meses antes de la cirugía oral y no se debe reiniciar hasta que haya concluido la cicatrización de la herida quirúrgica⁹⁻¹¹, además del consentimiento informado y del control periódico, al menos anual, del estado de salud oral⁹.

La utilidad del CTX⁹⁻¹¹ y las vacaciones terapéuticas del BF oral^{10,11} precisan de mayor evidencia científica para su recomendación.

Tabla 3 Antibióticos utilizados en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con el tratamiento con bifosfonatos

De primera elección

Amoxicilina 500 mg/6 h, oral
 Penicilina v-K 500 mg/6 h, oral
 Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mg/12 h, oral

Alérgicos a la penicilina

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

Si la infección es resistente o muy sintomática

Se añade al tratamiento previo Metronidazol 500 mg/8 h, oral

Si la infección es severa (celulitis): paciente ingresado

Amoxicilina-clavulánico 1.000/200 mg cada 6 h, iv
 +
 Metronidazol 500 mg/8 h, iv

En caso de alergia a penicilina

Ciprofloxacino 500 mg/12 h, iv
 +
 Metronidazol 500 /8 h, iv
 Eritromicina 400 /8 h, iv
 +
 Metronidazol 500 mg/8 h, iv

iv: intravenoso.

Pacientes asintomáticos con más de 3 años de tratamiento con bifosfonato oral, con o sin factores de riesgo (gucocorticoides y edad por encima de 70 años)
 Las mismas recomendaciones que en el grupo precedente⁹⁻¹¹.

Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con los bifosfonatos

Las pautas generales del tratamiento de la OMRB son: higiene oral y colutorios con clorhexidina al 0,12%, tratamiento antibiótico (tabla 3) de forma continua o intermitente y evitar cirugía o desbridamiento amplio en la medida de lo posible^{12,19}.

Se deben evitar los procedimientos quirúrgicos dentoalveolares electivos en los pacientes con OMRB establecida, porque el área quirúrgica puede llevar a una nueva área de hueso necrótico expuesto^{10,11}.

Otras modalidades terapéuticas utilizadas en algunos casos son: el oxígeno hiperbárico^{10,11,20,31}, plasma rico en plaquetas con factores de crecimiento^{5,11}, proteína morfogenética ósea¹¹, hormona paratiroidea^{5,11} y laserterapia de bajo nivel²⁴.

Hasta el momento actual, no hay evidencias claras de que la suspensión del BF iv mejore la evolución del cuadro clínico de la OMRB^{19,24}. La suspensión del tratamiento con los BF iv no ofrece beneficios a corto plazo^{10,11}. Sin embargo, si las condiciones sistémicas lo permiten, la interrupción a largo

plazo puede ser beneficiosa en la estabilización de los sitios de OMRB ya establecidos, en la reducción del riesgo de desarrollarla en nuevos sitios y en la reducción de los síntomas clínicos^{10,11,19,24}. Los riesgos y beneficios de continuar con la terapia con BF deben ser consensuados entre el oncólogo, el cirujano oral y maxilofacial y el paciente^{10,11}.

La AAOMS^{10,11} considera que la suspensión del BF oral en los pacientes con OMRB se asocia a una mejoría clínica gradual de la misma. Por lo tanto, si las condiciones sistémicas del paciente lo permiten, se debe consensuar la suspensión del BF oral con el médico prescriptor y con el paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sánchez A. Bifosfonatos: ¿Por cuánto tiempo? Actualiz Osteología. 2006;2:86-8.
2. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. A review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:527-34.
3. Bornstein MM. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos. Nuevo factor de riesgo en la cirugía oral y la implantología oral. Quintessence (ed esp). 2010;23:232-7.
4. Barrientos Lezcano FJ, Peral Cagigal B, de la Peña Varela G, Sánchez Cuéllar LA, García Cantera JM, Serrat Soto A, et al. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos: prevención y actitud terapéutica. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 2007;29:309-17.
5. Yépez Guillén JV, Martínez de Páez N, Gottberg de Nogueira E. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos. Rev Odontol Andes. 2009;4:43-54.
6. Jiménez Soriano Y, Bagan JV. Los bifosfonatos, nueva causa de osteonecrosis maxilar por fármacos: situación actual. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005;10 (Suppl 2):E88-91.
7. Saiz Cáceres F, Galea Martín T, Valentín Tovar R. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos: a propósito de un caso. Med Pal (Madrid). 2008;15:65-8.
8. Casal C, Someso E, Álvarez AM, Fariña J, Álvarez T. Osteonecrosis de maxilares relacionada con el uso de bifosfonatos. Farmacéuticos Atención Primaria. 2012;10:9-14.
9. Junquera LM, Acero J, Burgueño M, de Vicente JC, Martín-Granizo R, Santamaría J, et al. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM). Cient Dent. 2008;5:229-37.
10. Advisory Task Force on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:369-76.
11. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67 (Suppl 1):2-12.
12. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:1115-7.
13. Bagan JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. J Oral Pathol Med. 2005;34:120-3.

14. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis-osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1567-75.
15. Calvo-Villas JM, Tapia Torres M, Govantes Rodríguez J, Carreter de Granada E, Sicilia Guillén F. Osteonecrosis del maxilar en pacientes con mieloma múltiple durante y después del tratamiento con ácido zoledrónico. *Med Clin (Barc).* 2006;127:576-9.
16. Heras Rincón I, Zubillaga Rodríguez I, Castrillo Tambay M, Montalvo Moreno JJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12:267-71.
17. Kwon YD, Kim YR, Choi BJ, Lee DW, Kim DY. Osteonecrosis de los maxilares en relación con bifosfonatos: desenlace favorable tras la interrupción del tratamiento. *Quintessence (ed esp).* 2010;23:342-3.
18. Bolívar Puigoriol E, Camprodon Tuneu N, Farriols Danés C, Planas Domingo J. Osteonecrosis maxilar secundaria al tratamiento con zoledronato: a propósito de tres casos. *Aten Primaria.* 2010;42:534-5.
19. Joshi Otero J, Rollón Mayrdomo A, Coello Suanzes J, Lledó Villar E, Lozano Rosado R, Sánchez-Moliní M, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos: revisión de ocho casos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2011;33:15-21.
20. Vera-Sirera B, Pellín-Carcelen A, Vera-Sempere FJ. Osteonecrosis maxilar relacionada con bifosfonatos (OMRB): consideraciones patológicas con posibles implicaciones terapéuticas. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2012;34:94-5.
21. del Castillo Pardo de Vera JL, García de Marcos JA, Arroyo Rodríguez S, Galdeano Arenas M, Calderón Polanco J. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2007;29:295-308.
22. Echeveste Inzagaray JM, Martínez Morentin M. Osteonecrosis mandibular relacionada con la toma de bifosfonatos por vía oral: a propósito de un caso. *Semergen.* 2011;37:430-2.
23. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. Expert panel recommendations. *J Am Dental Assoc.* 2006;137:1144-50.
24. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfaro F, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol.* 2007;18 (Suppl 6):168-72.
25. Bagán JV, Diz Dios P, Gallego L, Infante-Cossío P, Jiménez Y, Junquera LM, et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13 (Suppl 3):161-7.
26. Jaimes M, Chaves Netto HDM, Olate S, Chaves MMGA, Barbosa AJR. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. Consideraciones sobre su tratamiento. *Int J Morphol.* 2008;26:681-8.
27. Casal Llorente C, Someso Orosa E, Rey Rodríguez E, Álvarez Crucio AM, Fariña Rodríguez J. Osteonecrosis mandibular: un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos. *Cad Aten Primaria.* 2011;18:20-3.
28. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonates therapy. *The Oncologist.* 2008;13:911-20.
29. Escobar López EA, López López J, Marques Soares MS, Chimenos Küstner E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av Odontostomatol.* 2007;23:91-101.
30. Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood.* 2008;112:2709-12.
31. Aspenberg P. Bisphosphonates and implants. An overview. *Acta Orthopaedica.* 2009;80:119-23.
32. Flichy-Fernández AJ, Balaguer-Martínez J, Peñarrocha-Diago M, Bagán JV. Bisphosphonates and dental implants: current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14:355-60.