



**UNIVERSIDADE DA CORUÑA**

FACULTADE DE CIENCIAS DA SAÚDE

MÁSTER EN ASISTENCIA E INVESTIGACIÓN SANITARIA

**ESPECIALIDAD: REEDUCACIÓN FUNCIONAL, AUTONOMÍA  
PERSONAL Y CALIDAD DE VIDA**

Curso académico 2011-12

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**La osteonecrosis asociada al tratamiento  
con bifosfonatos en osteoporosis primaria**

**Alejandra Outeiriño Fernández**

**16 de Julio de 2012**

**TUTORES:**

**María Sobrido Prieto**

**Xoán Miguéns Vázquez**

## ÍNDICE

Resumen .....	3
Índice de acrónimos .....	6
1.- Introducción .....	7
2.- Formulación de la pregunta de estudio.....	10
3.- Metodología .....	11
3.1.- Selección de los criterios de inclusión y exclusión .....	11
3.1.1.- Sobre los tipos de participantes .....	11
3.1.2.- Sobre los tipos de estudios/ diseño de investigación .....	11
3.1.3.- Idiomas.....	12
3.1.4.- Cobertura cronológica .....	12
3.2.- Estrategia de búsqueda.....	12
3.3.- Gestión de la bibliografía localizada .....	13
3.4.- Extracción de datos y síntesis de la información .....	13
3.5.- Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios .....	13
4.- Resultados.....	14
4.1.- Tipo de publicaciones.....	16
4.2.- Características demográficas: edad y sexo .....	24
4.3.- Procedimiento odontológico relacionado.....	24
4.4.- Características relacionadas con el tratamiento con bifosfonatos	24
4.4.1.- Tipo de bifosfonato.....	24
4.4.2.- Dosis .....	25
4.4.3.- Duración del tratamiento .....	25

4.5.- Hallazgos clínicos.....	26
4.5.1.- Localización .....	26
4.5.2.- Estadiaje .....	26
4.5.3.- Evolución.....	27
4.6.- Pruebas complementarias.....	27
4.6.1.- Estudios radiográficos.....	27
4.6.2.- Tomografía computerizada (TC y TC de haz cónico).....	27
4.6.3.- Resonancia magnética (RM).....	28
4.6.4.- Gammagrafía ósea.....	28
4.6.5.- Estudios microbiológicos.....	28
4.6.6.- Biopsia .....	28
4.6.7.- Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I en suero (CTXs) ..	28
5.- Discusión .....	29
6.- Conclusiones .....	35
Bibliografía.....	36
ANEXOS.....	45
Anexo I: Estrategia de búsqueda bibliográfica de bases de datos especializadas.....	46
Anexo II: Estrategia de búsqueda bibliográfica de bases de datos de ámbito general.....	50
Anexo III: Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	52
Anexo IV: Clasificación de los niveles de evidencia según la escala de Oxford.....	75
Anexo V: Estadios clínicos de OMB propuestos por la AAOMS.....	78

## Resumen

**Objetivo:** el propósito de esta revisión es identificar los factores de riesgo que pueden intervenir en el desarrollo de la osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos (OMB) tras cirugía oral, en pacientes a tratamiento con bifosfonatos (BP) por osteoporosis primaria.

**Material y métodos:** con el fin de localizar las publicaciones de relevancia se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos tanto de ámbito especializado (Cochrane Database of Systematic Reviews, Trip Database), como general (Medline, Embase e Isi Web of Knowledge). La estrategia de búsqueda empleada fue osteonecrosis, bifosfonatos y cirugía oral. Esta fue limitada a estudios publicados desde el año 2006 a enero de 2012, en inglés y español realizados en humanos, adultos, tratados con bifosfonatos por osteoporosis primaria y sometidos a cirugía dentoalveolar.

Fueron incluidas revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica, ensayos clínicos aleatorizados y series de casos.

**Resultados:** tras la revisión de la literatura y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión fueron seleccionadas un total de 14 artículos (series de casos) que recogían un total de 43 casos de OMB. La mandíbula y la exodoncia fueron la localización y procedimiento odontológico más frecuente en relación con las lesiones descritas. La media de edad de los pacientes fue de 71,94 años, con predilección por el sexo femenino. El alendronato fue el fármaco empleado en la mayoría de los casos y la duración media de tratamiento previa a la aparición de OMB fue de 48,25 meses.

**Conclusiones:** son necesarios más estudios prospectivos y retrospectivos con un diseño adecuado para evaluar el peso real de cada uno de los factores considerados de riesgo para el desarrollo de la OMB.

**Palabras clave:** osteonecrosis, osteoporosis, cirugía oral.

## Resumo

**Obxectivo:** o propósito desta revisión é identificar os factores de risco que poden estar implicados no desenvolvemento da osteonecrose maxilar asociada a bifosfonatos (OMB) tras ciruxía oral en pacientes tratados con bifosfonatos (BP) para a osteoporose primaria.

**Material e métodos:** coa finalidade de localizar as publicacións de relevancia foi realizada unha busca en bases de datos tanto de ámbito especializado (Cochrane Database of Systematic Reviews, Trip Database) como xeral (Medline, Embase e ISI Web of Knowledge). A estratexia de busca empregada foi osteonecrose, bifosfonatos e ciruxía oral. Esta limitouse a estudos publicados dende o ano 2006 a xaneiro do 2012, en inglés e castelán realizado en seres humanos, adultos, tratados con bifosfonatos para osteoporose primaria e sometidos a ciruxía dentoalveolar.

Foron incluídas revisións sistemáticas, meta-análises, guías de práctica clínica, ensaios clínicos aleatorizados e series de casos.

**Resultados:** tras a revisión da literatura e aplicación dos criterios de inclusión e exclusión, foron seleccionados un total de 14 artigos (series de casos) que recolleron un total de 43 casos de OMB. A mandíbula e extracción foron a localización e procedemento dental máis común en relación coas lesións descritas. A idade media dos pacientes foi de 71,94 anos, con predilección polo sexo feminino. O alendronato foi a droga empregada na maioría dos casos e a duración media do tratamento antes do inicio da OMB foi de 48,25 meses.

**Conclusións:** son necesarios máis estudos prospectivos e retrospectivos cun deseño axeitado para avaliar o peso real de cada un dos factores considerados de risco para o desenvolvemento da OMB.

**Palabras clave:** osteonecrose, osteoporose, ciruxía oral.

## Abstract

**Purpose:** the aim of this review was to study risk factors involved in osteonecrosis of the jaw after oral surgery in patients treated with bisphosphonates because of primary osteoporosis.

**Methods:** in order to find relevant related publications, we conducted a systematic search in specialized (Cochrane Database of Systematic Reviews, Trip Database) and general (Medline, Embase, Isi Web of Knowledge) bibliographic databases. The search strategy included the terms osteonecrosis, adults and oral surgery, and was limited to papers focused in human adults undergoing dentoalveolar surgery while being treated with bisphosphonates because of primary osteoporosis, which had been published in English or Spanish languages between January, 2006 and January, 2012.

Systematic reviews, meta-analyses, practice guidelines, randomized clinical trials and case report series were included.

**Results:** 14 papers (case report series) including 43 cases of osteonecrosis of the jaw were selected. Jaw and extraction were the most frequent localization and dental procedure related to the lesions. Mean age of patients was 71, 94 years, being the lesions more frequent among women. Alendronate was the bisphosphonate used in the majority of cases, with a mean duration of treatment before osteonecrosis of the jaw appeared of 48, 25 months.

**Conclusions:** well-designed, prospective and retrospective studies are warranted to evaluate the real weight of each one of those considered as potential risk factors for osteonecrosis of the jaw.

**Key words:** osteonecrosis, osteoporosis, oral surgery.

## Índice de acrónimos

<b>AAOMS</b>	Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales
<b>BP</b>	Bifosfonatos
<b>CTXs</b>	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I en suero
<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>GPC</b>	Guía de práctica clínica
<b>OMB</b>	Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos
<b>OPG</b>	Ortopantomografía
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>TC</b>	Tomografía computerizada



## 1.- INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo. El consiguiente aumento de su fragilidad predispone a la fractura ósea.<sup>1</sup> Puede presentarse en ambos sexos, pero su inicio suele ser más precoz en mujeres debido a la pérdida del perfil hormonal protector frente a la disminución de masa ósea derivada de la menopausia.

Es una enfermedad de alta prevalencia, especialmente en países desarrollados del hemisferio norte (los factores nutricionales y estilo de vida son factores determinantes), lo que constituye un problema de salud pública emergente, dado el envejecimiento progresivo de la población.<sup>2,3</sup> Así, en España, su prevalencia se encuentra en torno al 35% en mujeres mayores de 50 años, aumentando hasta un 52% en mayores de 70.<sup>4</sup>

En la actualidad existen diversas alternativas terapéuticas, pero los BP constituyen el grupo farmacológico más ampliamente utilizado.<sup>5</sup> Son fármacos antirresortivos empleados en el tratamiento de otras patologías, tales como la enfermedad de Paget, hipercalcemia tumoral o mieloma múltiple, además de la osteoporosis.

Entre ellos se encuentran el alendronato, ibandronato, risedronato, pamidronato y ácido zoledrónico, bien sean administrados por vía oral y/o intravenosa. Estos BP se caracterizan por la presencia de un grupo nitrogenado en su composición química, lo que les confiere una mayor potencia antirresortiva frente aquellos que no lo contienen, tales como el etidronato.

Es importante destacar que el uso terapéutico de estos fármacos conlleva una serie de efectos adversos, entre los que se encuentra la

OMB, de localización prácticamente exclusiva a nivel de ambos maxilares. Esto lo demuestra el hecho de que su hallazgo en otras localizaciones sea excepcional.<sup>6</sup> Además, la gran mayoría de los casos descritos se hallan en relación con el uso de amino-bifosfonatos.

Por otro lado, los dos factores de riesgo más importantes para su desarrollo son la exposición a BP por vía intravenosa, y los procedimientos a nivel dentoalveolar (hasta en un 70% de los casos).<sup>7,8</sup> La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) ([http:// www.aaoms.org](http://www.aaoms.org)), define la OMB como hueso expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas en pacientes en tratamiento actual o previo con BP y sin antecedentes de radioterapia a nivel de maxilares.<sup>7</sup> La osteonecrosis es una entidad clínica poco frecuente, causada por una disminución del aporte sanguíneo o una inhibición de la osteoblastogénesis e incremento de la apoptosis de los osteocitos.<sup>9</sup>

Los primeros casos descritos datan de 2003 (Marx) y 2004 (Ruggiero et al)<sup>10,11</sup>, fecha en la que los BP ya estaban comercializados y eran utilizados en la práctica clínica diaria. A pesar de su reciente descripción, en los últimos años en prácticamente todos los estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los BP<sup>12-29</sup> la osteonecrosis no fue informada como uno de sus efectos adversos. De hecho, de los aproximadamente 14 182 pacientes que inicialmente recibieron bifosfonatos en los estudios pivotaes del ácido zoledrónico, alendronato e ibandronato, solamente en el ensayo clínico sobre el ácido zoledrónico, estudio HORIZON<sup>22</sup>, publicado en el año 2007, se recogieron dos casos, uno en el grupo que recibió el fármaco y otro en el que recibió el placebo, lo que parecía indicar que la ingesta de BP no incrementaba el riesgo de OMB.

Hasta la fecha, el riesgo de OMB para pacientes a tratamiento con BP intravenosos, asociados a enfermedades neoplásicas, es significativamente mayor que en pacientes a tratamiento por vía oral<sup>5,7, 30</sup>. Generalmente, la administración oral es la empleada de modo habitual para el tratamiento de la osteoporosis, reservándose la vía intravenosa para casos severos o pacientes con un mal cumplimiento de la pauta por vía oral o polimedicados.

Se estima que el riesgo de desarrollar OMB en pacientes a tratamiento por osteoporosis es de 1/10.000 y 1/ 100.000 pacientes/tratamiento y año<sup>31</sup>, aunque en un estudio realizado por investigadores australianos, esta frecuencia aumentaba hasta entre un 0.1-0.4% y a un 0.09-0.34% cuando al paciente se le había realizado una exodoncia.<sup>32</sup>

En la actualidad su patogénesis y el motivo por el cual únicamente afecta a ambos maxilares se desconoce y las recomendaciones para el manejo de estos pacientes se basan en opiniones de expertos.<sup>7, 8, 33-36</sup> No existen por tanto técnicas eficaces de tratamiento basadas en la evidencia, por lo que la prevención es de suma importancia.

A través de la revisión de la literatura científica, trataremos de analizar los factores que caracterizan la OMB en personas a tratamiento con BP por osteoporosis primaria. Se trata de una patología de elevada prevalencia y se han encontrado pocos estudios cuyo objetivo se centre en este tipo de población.

## 2.- FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO

Se ha reconocido como efecto adverso de los BP, aunque infrecuente, un nuevo tipo de osteonecrosis muy resistente al tratamiento. El desarrollo de esta complicación se relaciona, en la mayoría de los casos, con antecedentes de cirugía dentoalveolar durante el tratamiento (fundamentalmente exodoncias).

El objetivo del estudio es identificar los factores de riesgo que pueden intervenir en el desarrollo de la OMB tras cirugía oral, en pacientes a tratamiento con BP por osteoporosis primaria.

### **3.- METODOLOGÍA**

La revisión sistemática de la literatura se realizó siguiendo la metodología indicada en el reglamento para la realización de trabajos fin de máster <sup>37</sup> (<http://www.udc.es/fcs/ga/index.htm>), así como manuales nacionales especializados en la elaboración de revisiones sistemáticas.<sup>38</sup>

#### **3.1.- Selección de los criterios de inclusión y exclusión:**

##### **3.1.1.- Sobre los tipos de participantes**

Se incluirán casos de pacientes a tratamiento con BP por osteoporosis primaria que hayan sufrido osteonecrosis tras cirugía dentoalveolar, incluyéndose entre los procedimientos exodoncias, cirugía periodontal, periapical, implantológica, de regularización ósea, etc.

Se excluirán casos de pacientes a tratamiento con BP por neoplasias con elevado riesgo de hipercalcemia y/o metástasis, pacientes inmunodeprimidos, a tratamiento con corticoesteroides o con diabetes mellitus, factores considerados de riesgo para el desarrollo de OMB.

Para la selección de casos, se establece como definición de OMB, la propuesta por la AAOMS en su documento de posición más actualizado (2009).<sup>7</sup>

##### **3.1.2.- Sobre los tipos de estudios/ diseño de investigación**

Se incluirán: revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica (GPC), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y series de casos.

Se excluirán revisiones narrativas, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios piloto, cartas al director, editoriales, comentarios, comunicaciones a congresos, fichas técnicas e informes breves.

### **3.1.3.- Idiomas**

Se seleccionaron trabajos escritos en español e inglés.

### **3.1.4.- Cobertura cronológica**

Se limitó la búsqueda a los trabajos publicados desde el año 2006 hasta enero de 2012, con el fin de revisar la literatura científica más actual en relación a la pregunta de estudio.

## **3.2.- Estrategia de búsqueda**

Con el objetivo de localizar la literatura existente sobre este tema, se ha realizado la búsqueda en enero de 2012. Se analizaron dos tipos de bases de datos: especializadas en revisiones sistemáticas (HTA y Cochrane), y otros documentos de ámbito especializado (NGC), y bases de datos de ámbito general (Medline, Embase, e ISI WOK). La estrategia de búsqueda completa de cada base de datos está disponible en los anexos I y II.

Se verificaron las referencias de los artículos y los resúmenes originales, las revisiones sistemáticas y meta-análisis para identificar cualquier estudio adicional.

### **3.3.- Gestión de la bibliografía localizada**

Una vez realizada la búsqueda en diferentes bases de datos, los resultados fueron descargados en un gestor de referencias bibliográficas (Endnoteweb), con el fin de eliminar todos los duplicados existentes.

De estas referencias, se ha analizado el resumen de las mismas, con el fin de saber si se adaptaban a los criterios definidos. En determinados casos fue necesario acceder al texto completo. Los resultados de esta selección son los que aparecen en el anexo III.

### **3.4.- Extracción de datos y síntesis de la información**

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática y en hojas de extracción diseñadas específicamente para esta revisión.

### **3.5.- Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios**

La calidad de la evidencia científica de los estudios fue valorada según su diseño, de acuerdo con la escala de Oxford <sup>39</sup>, que se puede consultar en el anexo IV.

#### 4.- RESULTADOS

La búsqueda inicial en las bases de datos de revisiones sistemáticas no ofreció ningún resultado. Si fue localizada a través de la base de datos Medline una revisión sistemática <sup>5</sup> cuyo tema de estudio se adaptaba a los criterios establecidos y que recogía los casos publicados hasta el año 2006. Por tanto, la literatura revisada en este documento es posterior a dicha fecha.

**Pazianas M**, et al <sup>5</sup> llevaron a cabo una revisión sistemática cuyo objetivo fue el estudio de la relación existente entre los BP y el desarrollo de la OMB en pacientes que recibieron los fármacos por vía oral para el tratamiento de osteoporosis primaria. Tras la revisión de la literatura publicada (desde 1966 hasta septiembre de 2006), fueron seleccionadas 11 publicaciones. De estos artículos se extrajo información sobre 26 casos de OMB, dos de los cuales recibían además tratamiento con corticoesteroides.

Los casos fueron seleccionados siguiendo la definición propuesta por la AAOMS, obteniéndose información sobre distintas variables:

- la media de edad de los 23 pacientes en los que se recogía este dato fue de 68 años (rango entre 39 y 83 años)
- se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino (proporción 8:1)
- en cuanto al tipo de BP empleado, el alendronato se pautó en 23 individuos, el risedronato en un caso, el pamidronato en otro y en el caso restante se empleó una terapia combinada con alendronato y ácido zoledrónico



- la duración y la dosis empleada solamente fueron registradas en 10 casos, todos ellos a tratamiento con alendronato a dosis de 70 mg semanales en 3 pacientes, 40 mg a la semana en otros tres casos y en 4 pacientes estaba pautado a razón de 10 mg diarios. La duración media del tratamiento fue de 40 meses (rango entre 12-72 meses)
- la localización mandibular fue la más frecuente, registrándose en 16 (en un paciente la localización fue bilateral) de los 22 casos que aportaban este dato
- en cuanto a los signos y síntomas, los más frecuentes fueron el dolor (9 pacientes), fístula sinusal (4 casos), la ausencia de cicatrización (4 casos) y la supuración y el sangrado (1 caso respectivamente)
- los antecedentes odontológicos previos a la aparición de la OMB fueron la exodoncia en 11 pacientes y en un caso la cirugía periodontal, de los 15 casos en los que se recogió esta información.

Los autores concluyen que dado el diseño de los estudios identificados (informe de casos, series de casos, estudios observacionales), con un bajo grado de evidencia, la incompleta recogida de parámetros importantes relacionados con el tratamiento (dosis, duración) y la presencia de múltiples factores de confusión (tales como la edad, el sexo, comorbilidades, tratamiento concomitante) hacen necesaria la realización de estudios prospectivos y retrospectivos específicamente diseñados para evaluar la prevalencia de la OMB, así como las contribuciones de los factores de riesgo individuales en su desarrollo.

De acuerdo a la metodología establecida para cualquier revisión sistemática, y una vez analizados los resultados de **Pazianas M et al**<sup>5</sup>, se llevó a cabo una actualización de la búsqueda bibliográfica (desde octubre de 2006 en adelante). Tras la lectura de los títulos y resúmenes de las publicaciones restantes, se seleccionaron un total de 51 artículos. Finalmente 14 de los textos cumplían los criterios de inclusión descritos con anterioridad.

#### 4.1.- Tipo de publicaciones

Los resultados sobre el tipo de publicaciones finalmente seleccionadas, nivel de evidencia y grado de recomendación<sup>39</sup>, se recogen en la tabla I.

Tabla I: Número de casos, nivel de evidencia y grado de recomendación de la bibliografía seleccionada.

BIBLIOGRAFÍA	Tipo de artículo	Nº Pac	N.E	G.R
Harper RP et al <sup>40</sup>	Informe de un caso	1	IV	C
Kumar SKS et al <sup>41</sup>	Serie de casos	2	IV	C
Fantasia JE et al <sup>42</sup>	Serie de casos	1	IV	C
Kunchur R et al <sup>43</sup>	Serie de casos	5	IV	C
Alons K et al <sup>44</sup>	Serie de casos	2	IV	C
Narongroeknawin P et al <sup>45</sup>	Informe de un caso.	1	IV	C
Bedogni A et al <sup>46</sup>	Informe de un caso	1	IV	C
Yamaguchi K et al <sup>47</sup>	Informe de dos casos	2	IV	C
Dannemann C et al <sup>48</sup>	Serie de casos	3	IV	C
Goss A et al <sup>49</sup>	Serie de casos	5	IV	C
Hutchinson M et al <sup>50</sup>	Serie de casos	5	IV	C
Kwon YD et al <sup>51</sup>	Serie de casos	13	IV	C
Subramanian G et al <sup>52</sup>	Revisión de series de casos	1	IV	C
Treister NS et al <sup>53</sup>	Serie de casos	1	IV	C

Nº Pac: número de pacientes. N.E: nivel de evidencia. G.R: grado de recomendación.

**Harper RP** et al <sup>40</sup> presentan un caso de OMB y cuestionan el inicio de tratamiento con teriparatide tras la suspensión del BP como agente responsable de la remisión de la lesión.

Entre los datos que aportan, indican una dosificación del fármaco posiblemente errónea. La cantidad de BP que según citan los autores, ingería diariamente el paciente, se corresponde con la utilizada habitualmente con una frecuencia semanal y no especifica cuanto tiempo estuvo el paciente a tratamiento.

Se trata de un informe sobre un caso, con un nivel de evidencia IV y grado de recomendación C (IV C).

**Kumar SKS** et al <sup>41</sup> llevaron a cabo la descripción de una serie de casos (IV C) en el año 2008. En ella aportan información sobre un total de 13 casos de los cuales dos cumplen los criterios de esta revisión. El objetivo del estudio fue describir la experiencia clínica en relación con varios pacientes que presentaron OMB así como los BP específicos implicados.

Por tanto, fue registrada la información relacionada con las características de los pacientes (edad, sexo, etnia), el tipo de BP (alendronato en todos los casos pautado por osteoporosis primaria), motivo de su indicación, duración del tratamiento, comorbilidades, así como la localización de la lesión, antecedentes odontológicos relacionados (los casos seleccionados se produjeron tras exodoncia) y la opción terapéutica empleada para su tratamiento.

No especifica el curso evolutivo de las lesiones tras tratamiento, ni permite establecer su estadio clínico.

**Fantasia JE** <sup>42</sup> realiza una revisión de la literatura, a propósito de la descripción de una serie de casos. De los cuatro casos descritos, únicamente uno fue seleccionado de acuerdo a los criterios previamente definidos.

Destaca que la mayor potencia de los amino-bifosfonatos, la frecuencia de dosificación y el tratamiento prolongado, son factores que individualmente o actuando de forma combinada, parecen estar asociados a un mayor riesgo de OMB.

No aporta datos sobre la evolución del caso ni sobre la dosis de fármaco empleada.

El tipo de estudio se corresponde con una serie de casos, con un nivel de evidencia IV y un grado de recomendación C.

El objetivo de la serie de casos (IV C) realizado por **Kunchur R** et al <sup>43</sup>, fue evaluar la validez de la utilización del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I en suero (CTXs) para la prevención y gestión de la OMB. Se trata de un estudio con un diseño deficiente. Establece tres grupos: el primero de ellos al que denomina como control, no es homogéneo, ya que únicamente esta constituido por mujeres que no precisan exodoncia, parte de las cuales están a tratamiento con BP y parte no. En el segundo grupo se incluyen hombres y mujeres que precisan realizar exodoncia y a tratamiento con BP y por último figura un tercer grupo de 15 pacientes que habían desarrollado OMB. Por tanto, las características tan dispares de los grupos establecidos, dificultan el establecimiento de conclusiones en cuanto a factores de riesgo o factores causales y no es posible determinar claramente ante que tipo de estudio nos encontramos.

Por otro lado, si recoge datos sobre casos que son de relevancia para la presente revisión, de tal modo que de este artículo se extrajo

información sobre 5 casos, aunque no existe registro de la dosis de fármaco empleada, localización de la lesión, estadio de las lesiones, y salvo en un caso, no se conoce la evolución. Además, en cuanto a comorbilidades presentadas por los pacientes, las divide en tres grandes grupos, lo cual no permite extraer información de forma individualizada.

Concluye que no es una prueba definitiva pero que permite determinar los pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar OMB.

**Alons K** et al <sup>44</sup> describen un protocolo de tratamiento basado en el empleado para el manejo de osteomielitis crónica supurativa en una muestra de siete pacientes, de los cuales tres recibían el tratamiento por osteoporosis, descartándose uno de ellos por no reflejar si existió antecedente de cirugía. No se especifica la dosis del fármaco empleada ni es posible determinar el estadio clínico de las lesiones.

Este estudio es una serie de casos con un nivel de evidencia IV y grado de recomendación C.

El trabajo de **Narongroeknawin P** et al <sup>45</sup> es un informe sobre un caso, acompañado de una revisión de la literatura. Las lesiones descritas se presentaron de forma bilateral en maxilar superior. Este caso se relacionó con la cirugía para la colocación de implantes.

Se especifica el tipo de fármaco pero no la pauta empleada. Al igual que en el trabajo de Harper et al <sup>40</sup>, señala el papel del teriparatide en la evolución favorable de la lesión.

Se trata por tanto de un informe sobre un caso, con un nivel de evidencia IV y grado de recomendación C.

Otro informe sobre un caso es registrado por **Bedogni A** et al <sup>46</sup>, realizando además una revisión de la literatura publicada en relación a la OMB tras cirugía de implantes.

Documenta un caso en un paciente osteoporótico en el que se desarrolló OMB dos años después de ser sometido a la cirugía, realizando una descripción detallada del curso evolutivo de la lesión. Esta se desarrolló una vez osteointegrado el implante y rehabilitado protésicamente, aunque no especifica el seguimiento realizado a estos implantes previamente al desarrollo de la OMB.

Se trata de un informe sobre un caso, con un nivel de evidencia IV y grado de recomendación C.

**Yamaguchi K** et al <sup>47</sup> aportan como posible opción en el manejo de los casos de OMB, la sustitución de los BP nitrogenados, asociados a la aparición esta patología, por el tratamiento con BP sin grupo amino en su composición. Describe con tal motivo, dos casos en los que se suspendió el tratamiento con risedronato, pautado diariamente a una dosis inferior de la empleada de modo habitual (2,5 mg/d en lugar de 5 mg/d), sustituyéndose por etidronato, iniciándose la resolución de los casos. El tipo de estudio es un informe de dos casos, que aportan un nivel de evidencia IV y grado de recomendación C.

Una serie de 23 casos es recogida en el artículo de **Dannemann C** et al <sup>48</sup> con una descripción de factores etiológicos, estudios diagnósticos y estrategias de tratamiento de la OMB.

Tres de los casos descritos son de interés para la presente revisión, aunque los datos referentes a la dosificación del fármaco no se especifican, la información relacionada con la edad se refleja como una

media para toda la muestra y no se detalla claramente la duración del tratamiento para cada una de las pacientes.

Se trata de una serie de casos, con un nivel de evidencia IV y grado de recomendación C.

**Goss A** et al <sup>49</sup> trataron de determinar la prevalencia de la OMB relacionada con la colocación de implantes en el sur de Australia. Mediante un encuesta postal, se solicitó información sobre los implantes colocados en la última década y problemas potenciales relacionados con la ingesta de BP, a profesionales con amplia experiencia en la colocación de implantes. Tras la identificación de los casos, se realizó una entrevista personal directa y revisión de los expedientes, además de entrevistar a los pacientes que cumplían con los criterios señalados.

De los 26 000 implantes colocados en 16 000 pacientes, se presentaron 7 casos de OMB en pacientes a tratamiento con BP por vía oral por osteoporosis, de los cuales para este estudio se descartaron dos casos: el primero de ellos por tratarse de un paciente diabético que además recibía tratamiento con esteroides y el segundo caso, porque el fracaso del implante se produjo 20 años después de la intervención quirúrgica, siendo dudoso el establecimiento de una relación causal. Se trata de una serie de casos, que aporta un nivel de evidencia IV y un grado de recomendación C.

Otra serie de casos es descrita por **Hutchinson M** et al <sup>50</sup>. La presentación de las lesiones se corresponde con el estadio 0, categoría introducida por la AAOMS <sup>7</sup> en su último documento de consenso (2009). Aporta 5 casos al presente estudio, en los que se desconoce la dosificación y la evolución de las lesiones.

La edad de los casos revisados (un total de diez) se presenta de forma promediada, no pudiendo extraerse este dato de forma individual.

Al igual que en el caso anterior, se trata de una serie de casos que aporta un nivel de evidencia IV y grado de recomendación C.

La pretensión del estudio de **Kwon YD** et al <sup>51</sup> fue determinar si existe relación entre el desarrollo de la OMB y los niveles de séricos del CTXs, ya que existen opiniones controvertidas sobre la validez de su utilización como índice de predicción de riesgo.

Esta prueba se realizó en un total de 18 pacientes diagnosticados de OMB, recopilando para esta revisión 13 casos que cumplían con los criterios establecidos.

Determina que existe una correlación positiva entre la gravedad de las lesiones y la evaluación del riesgo utilizando el CTXs.

Se trata de una serie de casos, con un nivel de evidencia IV y grado de recomendación C.

El documento de **Subramanian G** et al <sup>52</sup> recoge un análisis de la literatura, con el objetivo de poner de manifiesto, el papel potencial del teriparatide en la resolución de los casos de OMB, localizando seis textos relevantes, dos de ellos incluidos en esta revisión.<sup>40,45</sup>

Los datos referentes a dosis, duración del tratamiento y motivo de su indicación, no están completos en los 6 artículos que revisan estos autores.

Se trata de una revisión de la literatura sobre series de casos (IV, C).



Por último, el objetivo de **Treister NS** et al<sup>53</sup> fue realizar una comparativa entre los hallazgos clínicos y radiológicos, mediante ortopantomografía (OPG) y tomografía computerizada (TC) de haz cónico. Estos autores llegaron a la conclusión de que la TC de haz cónico es superior a la OPG para evaluar los cambios radiográficos producidos por la OMB.

De toda la muestra, siete pacientes, únicamente fue de interés un caso en el que la presentación se produjo afectando a ambos maxilares (de forma bilateral en maxilar superior).

No existe registro de los datos relacionados con la dosis o duración del tratamiento.

Se trata de una serie de casos con nivel de evidencia IV y grado de recomendación C.

**Tabla II: Características evaluadas incluidas en las publicaciones seleccionadas: datos correspondientes al número de casos en los que se registró la categoría seleccionada.**

AUTORES	CASOS	EDAD	SEXO	BP	DOSIS	DURACIÓN	ADMINISTRACIÓN	CLÍNICA	LOCALIZACIÓN	Hª MÉDICA	EVOLUCIÓN
Harper et al <sup>40</sup>	1	1	1	1	1	X	1	1	1	1	1
Kumar et al <sup>41</sup>	2	2	2	2	2	2	2	X	2	2	X
Fantasia <sup>42</sup>	1	1	1	1	X	1	1	1	1	X	X
Kunchur et al <sup>43</sup>	5	5	5	5	X	5	4	5	1	X	1
Alons et al <sup>44</sup>	2	2	2	2	X	2	2	2	2	X	2
Narongreknawin et al <sup>45</sup>	1	1	1	1	X	1	1	1	1	1	1
Bedogni et al <sup>46</sup>	1	1	1	1	X	1	1	1	1	X	1
Yamaguchi et al <sup>47</sup>	2	2	2	2	2	2	X	2	2	2	2
Dannemann et al <sup>48</sup>	3	3	3	3	X	3	X	3	X	X	3
Goss et al <sup>49</sup>	5	5	5	5	X	5	X	X	5	5	5
Hutchinson et al <sup>50</sup>	5	5	5	5	X	5	5	5	5	5	X
Kwon et al <sup>51</sup>	13	13	13	13	13	13	X	13	13	13	X
Subramanian et al <sup>52</sup>	1	1	1	1	X	X	X	1	1	1	1
Treister et al <sup>53</sup>	1	1	1	1	X	X	X	1	1	X	X
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>43</b>	<b>43</b>	<b>43</b>	<b>10</b>	<b>40</b>	<b>17</b>	<b>36</b>	<b>36</b>	<b>30</b>	<b>17</b>

BP: Tipo de bifosfonato

Administración: incluye administración vía oral o intravenosa.

Clínica: incluye descripción de signos y síntomas de las lesiones y estadios clínicos.

Historia médica: incluye comorbilidades, tratamientos concomitantes.

X: no evaluable

## 4.2.- Características demográficas: edad y sexo

La revisión de los 14 artículos seleccionados aportó información sobre la edad y el sexo de un total de 43 pacientes, de los cuales tres eran varones y 40 mujeres. La proporción por tanto en función del sexo fue de 13:1 a favor del sexo femenino. En cuanto a la edad media de los pacientes con OMB, esta fue de 71,94 años, oscilando en un intervalo de entre 49 y 86 años.

## 4.3.- Procedimiento odontológico relacionado

La exodoncia fue el acto quirúrgico que con mayor frecuencia fue referido como factor relacionado con la OMB (35 casos)<sup>40-44,47,48,50-53</sup>, seguido de la cirugía de implantes (7 casos, uno de ellos con elevación sinusal)<sup>45,46,49</sup>, registrándose un solo caso tras la realización de una alveoloplastia.<sup>51</sup>

## 4.4.- Características relacionadas con el tratamiento con bifosfonatos

### 4.4.1.- Tipo de bifosfonato

El alendronato fue el fármaco empleado con mayor frecuencia, siendo utilizado en 33 de los pacientes de forma exclusiva<sup>40,41,43,45,46,48-53</sup> y alternándose en dos casos con la utilización de pamidronato<sup>44</sup> e ibandronato<sup>42</sup>. De los individuos restantes, 7 recibieron risedronato<sup>43,47,49,51</sup> y 1 pamidronato<sup>44</sup>.

#### 4.4.2.- Dosis

De todos los casos registrados, se recogieron datos sobre la dosis de fármaco empleada en un total de 20 individuos <sup>40,41,46,47,51,52</sup>, no siendo evaluable en los casos restantes.

De los pacientes a tratamiento con alendronato 16, tenían pautado el fármaco a dosis de 70 mg con una frecuencia semanal y un paciente recibía esta misma dosis diaria. En los casos restantes no fue posible la evaluación de este dato. La dosis de risedronato fue recogida en tres pacientes, dos de ellos con una posología de 2,5 mg al día y el tercero con 35 mg semanales.

Se desconoce la dosis empleada en el tratamiento con pamidronato, así como de aquellos que recibieron respectivamente pamidronato/alendronato e ibandronato/alendronato.

#### 4.4.3.- Duración del tratamiento

La duración media del tratamiento con bifosfonatos fue de 48,25 meses, siendo en el caso del alendronato de 48,27 meses y 47,66 meses para el risedronato. El pamidronato fue utilizado por un único paciente que lo recibió durante 25,2 meses, mientras que para los pacientes a tratamiento con pamidronato/alendronato e ibandronato/alendronato la duración fue de 72 meses y más de 168 meses respectivamente.

## 4.5.- Hallazgos clínicos

### 4.5.1.- Localización

La localización predominante fue a nivel mandibular con un total de 25 casos de osteonecrosis.<sup>40-44,46,47,49-52</sup> En maxilar superior se localizaron 8 casos<sup>45,47,49-51</sup>, uno de ellos con presentación bilateral<sup>45</sup> y 3 pacientes presentaron lesiones ubicadas en ambos maxilares<sup>51,53</sup>. En los 7 casos restantes, no se encontró información sobre la localización de la OMB.<sup>43</sup>

### 4.5.2.- Estadiaje

En los artículos revisados, los datos clínicos recogidos no permitieron establecer el estadio de los casos de OMB, según los criterios de la AAOMS (disponible en el anexo V), en 16 de las lesiones evaluadas. En los casos restantes, la distribución fue la siguiente: ocho casos presentaron estadio 0<sup>42,47,50</sup>, ocho estadio I<sup>45,51</sup>, nueve estadio II<sup>48,51-53</sup> y dos casos en estadio III<sup>49,51</sup>.

En los pacientes que presentaron localizaciones mixtas las lesiones en uno de los casos se encontraban en idéntico estadio (II)<sup>53</sup>, y en los otros dos casos, la evolución de las lesiones fue diferente: en el paciente con dos localizaciones, una en cada maxilar, el estadio a nivel mandibular fue III y I a nivel de maxilar superior<sup>51</sup>. En el paciente restante presentaba dos lesiones mandibulares, con estadios I y II y la lesión maxilar con estadio I<sup>51</sup>.

### 4.5.3.- Evolución

En 17 pacientes se recogió la evolución clínica de la lesión <sup>40,43-49,52</sup>, de tal modo que se produjo la resolución completa en 16 casos y en uno de ellos se produjo alivio de la sintomatología.<sup>46</sup>

### 4.6.- Pruebas complementarias

Las pruebas complementarias utilizadas como apoyo al diagnóstico clínico de la OMB fueron las que a continuación se mencionan.

#### 4.6.1.- Estudios radiográficos:

Dada la afectación ósea que produce la OMB, suelen ser la primera opción de apoyo al diagnóstico y aunque no se especifica su realización en el trabajo de Goss et al <sup>49</sup> y en uno de los casos de presentados por Yamaguchi et al <sup>47</sup>. En los casos restantes, estas pruebas de imagen (ortopantomografía y radiografías periapicales) fueron empleadas en todos los pacientes, siendo los hallazgos más frecuentes la osteoesclerosis, así como lesiones líticas, secuestros óseos, persistencia de alveolos post-exodoncia, lámina dura engrosada y defectos a nivel cortical.

#### 4.6.2.- Tomografía computerizada (TC y TC de haz cónico)

Fue empleada en 28 de los casos analizados. En las restantes publicaciones no se especifica su uso o en que casos fue utilizada <sup>41</sup>. En la mayoría de los casos confirmó los hallazgos radiográficos y en una publicación condujo al

diagnóstico de una comunicación sinusal asintomática y un secuestro.

#### 4.6.3.- Resonancia magnética (RM)

Consta su utilización en únicamente 6 de los 43 casos recogidos.<sup>40,44,48</sup>

#### 4.6.4.- Gammagrafía ósea

Realizada en 6 casos, aumentando la captación en el área de hueso lesionada.<sup>40,44,46,47</sup>

#### 4.6.5.- Estudios microbiológicos

Realizado en 6 casos, en los cuales el componente infeccioso estaba presente<sup>40, 44, 48</sup>, encontrándose presente el Actinomyces en todos ellos excepto en un caso.<sup>40</sup>

#### 4.6.6.- Biopsia

Fue realizada en 7 de los casos, en los que los hallazgos confirman la existencia de proceso inflamatorio y hueso necrótico.<sup>40, 44, 45, 46</sup>

#### 4.6.7.- Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I en suero (CTXs)

Se analizó en 18 de los 43 casos<sup>43, 51</sup>, de los cuales 5 presentaban valores inferiores a 100 pg/ml, 7 casos con valores de entre 100 y 150 pg/ml y los 6 restantes con cifras superiores a 150 mg/ml (tres de ellos por encima de 200pg/ml).

## 5.- DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión fue caracterizar los posibles factores determinantes en el desarrollo de la OMB. La población de estudio fue aquella que recibió el fármaco para el tratamiento de osteoporosis primaria. Aunque la incidencia de esta entidad es baja, su importancia está en relación con la morbilidad asociada a este tipo de lesión.

De este modo, su manejo una vez instaurada es complejo debido a la alta resistencia que presenta al tratamiento. Por ello, el análisis de los factores que de algún modo pueden predisponer o aumentar el riesgo de su aparición es fundamental.

El nivel de evidencia científica derivado de los textos seleccionados es bajo, debido en parte al tipo de diseño, ya que se trata de series de casos en su mayor parte. Por otro lado, el registro de datos a menudo es incompleto, en factores considerados de riesgo tales como la dosis o duración del tratamiento.<sup>7</sup>

En esta revisión se han recogido datos sobre un total de 43 casos, número superior a la muestra analizada por Pazianas et al <sup>5</sup>. A este respecto, debe valorarse el hecho de que el período cronológico de este estudio es casi el doble en relación a la revisión realizada por este autor, ya que los primeros casos descritos datan del año 2003.

Con respecto a los factores de riesgo se han reconocido factores derivados tanto de las características basales del paciente, como dependientes del propio tratamiento farmacológico.

En relación a los datos obtenidos, aunque el **sexo**, según otros trabajos publicados <sup>7</sup>, no parece determinar un aumento de riesgo para la aparición de OMB, se ha observado que en los casos analizados, existe una clara predilección por el sexo femenino. Este hallazgo puede ser debido a que la incidencia de la osteoporosis es mayor en mujeres <sup>54,55</sup> y,

como consecuencia, también es mayor el número de pacientes tratadas con BP por este motivo.

La **edad media** de los pacientes registrados en este estudio es elevada (71,94 años). En el contexto de la osteoporosis, la edad juega un papel determinante, ya que se asocia a una pérdida progresiva de la masa ósea <sup>55</sup> y en mujeres a partir de los 50 años, la prevalencia de esta enfermedad aumenta progresivamente. <sup>3</sup>

En cuanto al **fármaco empleado**, el alendronato ha sido el fármaco implicado en la mayoría de los casos, dato coincidente con la revisión realizada por Pazianas et al <sup>5</sup>. En nuestro medio parece ser el fármaco prescrito con mayor frecuencia <sup>56</sup>, y existen guías que recomiendan su elección como primera opción de tratamiento <sup>57</sup>, por lo que además de las características del propio fármaco, tales como su potencia, dosificación o vía de administración, podrían influir otros parámetros derivados de su prescripción.

En lo que se refiere a la **vía de administración**, la AAOMS en su documento de posición <sup>7</sup> reconoce que el riesgo de OMB asociado al empleo de BP por vía oral, parece incrementarse cuando la duración del tratamiento excede los tres años. Se estima que el tiempo medio de tratamiento previo a la aparición de esta patología suele ser alrededor de 67,2 meses (5,6 años) <sup>30</sup>. En la muestra de casos analizada, la duración media de tratamiento fue inferior (48,25 meses).

Por otro lado, es conocido, que los fármacos administrados por vía intravenosa, tienen un peso mayor en el riesgo de desarrollar OMB con respecto a las formulaciones orales. Esto puede ser debido a que los fármacos de mayor potencia suelen ser administrados por esta vía (ácido zoledrónico) y a que se estima que más del 50% de dosis intravenosa de BP está biodisponible para su incorporación en la matriz ósea, en comparación de menos del 1% del BP oral.<sup>5</sup>



En este sentido, deben ser considerados otros factores como la frecuencia de dosificación y la potencia del fármaco. Fármacos intravenosos se están empleando a dosis más bajas y con una frecuencia menor a la utilizada habitualmente en el tratamiento de pacientes oncológicos, en el contexto de la osteoporosis, equiparando el riesgo de OMB al de los preparados orales de menor potencia.<sup>22</sup>

Por otro lado, hay estudios que apoyan la idea de que, tras cinco años a tratamiento con alendronato, la suspensión del fármaco no aumenta el riesgo de fracturas, y esta medida podría ser considerada, para reducir las complicaciones de la OMB en estos pacientes.<sup>27</sup>

La **localización** de las lesiones de forma predominante a nivel mandibular es coincidente con la mayoría de los estudios.<sup>5</sup>

En cuanto a las **manifestaciones clínicas** hay autores que señalan que los casos asociados al tratamiento administrado por vía oral son menos graves y con un curso evolutivo más favorable.<sup>32</sup>

No todos los casos incluidos en esta revisión permitieron establecer el estadio clínico de las lesiones y en muchos casos, tampoco se informó sobre la persistencia o remisión de las mismas. En los casos que sí aportaban estos datos, se ha observado que las lesiones más graves (estadio III), se presentan con menor frecuencia. En cuanto a su evolución, de los 17 casos que recogían este dato, todos progresaron favorablemente. En todos los casos se produjo la remisión excepto en un caso, en el que mejoró la sintomatología.

Se ha reconocido la importancia del **componente infeccioso** en el desarrollo de la OMB<sup>4</sup>. Por otro lado, el procedimiento quirúrgico empleado, abre una solución de continuidad que permite la penetración y colonización bacteriana a nivel de oral.

En todos los casos que aportaban datos referentes a estudios microbiológicos<sup>40,44,48</sup> este factor estaba presente. Entre estos agentes

patógenos toma especial relevancia el *Actinomyces*<sup>58-61</sup>, (detectado en todos los casos excepto en uno)<sup>39</sup>, que habitualmente forma parte de la flora oral y no produce patología mientras permanece en la superficie de la mucosa. Algunos autores apoyan la teoría de que la presencia de BP a nivel óseo en ambos maxilares, favorece el asentamiento de *Actinomyces*.<sup>59,62</sup>

Una vez instaurada la infección por *Actinomyces*, requiere de tratamientos antimicrobianos prolongados para su resolución (entre 3-12 meses), por lo que su identificación precoz y la instauración de la terapia apropiada para su tratamiento es fundamental para evitar la persistencia de estos procesos<sup>60</sup>.

Marx et al<sup>62</sup> propusieron la utilización del **CTXs**, como predictor de riesgo de la aparición de OMB, aconsejando su utilización como herramienta para la toma de decisiones en procedimientos quirúrgicos orales. De este modo, valores inferiores a 100 pg/ml se consideran de alto riesgo, entre 100-150 pg/ml de riesgo moderado y valores superiores a 150 pg/ml se identificaban como de riesgo mínimo. Otros autores<sup>43</sup> proponen aumentar el valor propuesto por Marx a 200 pg/ml para considerar como bajo el riesgo de desarrollo de OMB. Plantean además, la suspensión del BP hasta recuperar valores que superen los 150-200 pg/ml, considerando que se produce un aumento de aproximadamente 2,5 pg/ml por mes de descanso.

Al igual que Kunchur et al<sup>43</sup>, otros trabajos<sup>64</sup> enfatizan en la idea de que esta prueba debe ser empleada para identificar a personas en riesgo, pero no como indicador definitivo en cuanto a la predicción del desarrollo de la OMB. El trabajo de Kwon et al determinó la existencia de una correlación positiva entre la gravedad de las lesiones y la evaluación del riesgo utilizando los valores de CTXs.<sup>51</sup>

Su empleo por otro lado, ha sido cuestionado por otros autores y no avalan su utilización con este propósito<sup>65,66</sup>, ya que valores inferiores a

150 pg/ml son considerados índices de la eficacia terapéutica de los BP. Además es una prueba que aporta valores cuya variabilidad depende de factores tales como la edad, sexo, consumo de alcohol, tabaco, ejercicio, ritmos circadianos, tipo de test empleado, etc.

Los casos registrados en este documento que aportaban datos a este respecto <sup>43,51</sup>, presentaron en su mayoría valores inferiores a 150 pg/ml y en sólo tres de ellos los valores fueron superiores a 200 pg/ml. Los estudios que aportaron este dato estaban específicamente dirigidos a la evaluación de la validez de esta prueba, aportando una muestra reducida de casos. Por tanto, sería preciso realizar investigaciones más amplias, que puedan validar el empleo en la práctica clínica de este marcador como predictor de riesgo de la OMB. Otros autores <sup>64</sup>, abren la puerta hacia la utilización de otro tipo de marcadores como la fosfatasa alcalina sérica.

Aunque las pautas de tratamiento, no fueron objetivo de evaluación en esta revisión, llama la atención el interés de tres de las publicaciones incluidas, sobre el teriparatide como posible agente responsable de la remisión de las lesiones. Este fármaco es otra de las opciones terapéuticas empleadas para el tratamiento de la osteoporosis. Se trata de un importante mediador de la remodelación ósea y se ha reconocido utilidad en la reducción del riesgo de nuevas fracturas gracias a mecanismos osteoformadores.<sup>67</sup>

Serían precisos estudios adicionales para confirmar las hipótesis planteadas por estos autores y valorar en que casos la sustitución del tratamiento con BP por este fármaco sería posible en el tratamiento de la osteoporosis.

De acuerdo con otros autores <sup>33,68</sup>, sería de interés, estandarizar el registro de datos, incluso desde el inicio de la terapia con bifosfonatos, con el objetivo de que el análisis de los elementos que puedan ser considerados de relevancia, se realice de forma rigurosa y rutinaria. De

este modo, se facilitaría la realización de estudios para conocer la prevalencia real de esta patología y el grado en el que están involucrados los factores de riesgo considerados hasta el momento.

Dicho registro debería ser llevado a cabo por los distintos facultativos implicados en el tratamiento del paciente osteoporótico, ya que a menudo, los datos aportados por el propio paciente no son un fiel reflejo de la realidad. Desde esta perspectiva, es fundamental la colaboración y la comunicación fluida entre todos los profesionales y la educación para la salud, desde el punto de vista de que el paciente debe ser informado sobre el tipo de fármaco que está recibiendo y de la importancia de mantener una adecuada salud bucodental. Este seguimiento, de forma preventiva, minimizaría el riesgo de aparición de OMB.

## 6.- CONCLUSIONES

Son necesarios más estudios prospectivos y retrospectivos, con un diseño adecuado, para evaluar el peso real de cada uno de los factores considerados de riesgo en el desarrollo de la OMB, ya que por cuestiones éticas la realización de ensayos clínicos al respecto sería más que cuestionable.

Dada la baja prevalencia de esta complicación, sería preciso realizar estudios multicéntricos para obtener una muestra significativa de casos. Por ello sería importante, elaborar un registro sistemático de datos que permita cuantificar la importancia de los considerados factores de riesgo.

Por otro lado, la revisión realizada, pone de manifiesto que **no existe suficiente evidencia científica** que avale las actuales recomendaciones clínicas. Estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos tanto para el tratamiento de la OMB una vez instaurada, como para la aplicación de estrategias preventivas, en pacientes subsidiarios de cirugía dentoalveolar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Development Panel Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001; 285(6):785-95.
2. Scheiber II L, Torregrosa L. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. Semin Arthritis Rheum 1998; 27: 245-61.
3. Grova Marco MV, García Santana S, Miravalle Pescador A, González Rodríguez E, González Padilla E, Sosa Henríquez M. Enfermedades metabólicas óseas. Introducción. Remodelado óseo y pérdida ósea. Osteoporosis: concepto, epidemiología, morbilidad y mortalidad. Repercusiones económicas de la osteoporosis. Enfermedad infradiagnosticada. Medicine. 2010; 10(60): 4109-16.
4. Muñoz-Torres M, Jódar Gimeno E. Grupo de trabajo de metabolismo mineral óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Osteoporosis: informe del grupo de trabajo de metabolismo mineral óseo de la SEEN. Endocrinol Nutr. 2007; 54(1): 53-61.
5. 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; 29(8):1548-58.
6. Polizzotto MN, Cousins V, Schwarer AP. Bisphosphonates associated osteonecrosis of the auditory canal. Br J Haematol. 2006; 132(1):114.
7. 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 jaw - 2009 update. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5 Suppl):2-12.
8. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz M, Díez Pérez A, Jodar Gimeno E et al. Osteonecrosis de los maxilares: documento de consenso de la sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral (SEIOMM). Rev Osteoporos Metab Miner. 2009; 1(1): 41-51.

9. Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 97-101.
10. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115-7.
11. 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.
12. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D et al. Alendronate Once-Weekly Study Group. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res.* 2000; 12(1): 1-12.
13. 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; 350:1189-99.
14. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenbreg D et al. Intravenous ibandronate injections in women with osteoporosis. One-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis & Rheumatism.* 2006; 54(6): 1838-46.
15. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol.* 2008; 35(3): 488-97.
16. Bianchi G, Czerwinski E, Kenright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenbreg D. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int.* 2012 Jun; 23(6): 1769-78.
17. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A et al. Oral ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate

- administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:1241-49.
18. Miller PD, McClung M, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1315-22.
  19. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 654-61.
  20. Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R, Sedarati F, Neate C, Reginster JY. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long- term extension. *Clin Rheumatol.* 2008; 27: 955-60.
  21. Miller PD, Recker RR, Reginster RY, Riis BJ, Czerwinski E, Masanouskaite D et al. Efficacy of monthly oral ibandronate in sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int.* 2012; 23(6): 1747-56.
  22. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1809-22.
  23. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings R. Fracture intervention trial research group. Design of Fracture Intervention trial. *Osteoporos Int.* 1993; Suppl. 3: S29-39.
  24. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC. Fracture intervention trial research group. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet.* 1996; 348: 1535-41.
  25. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barret-Connor E. Fracture intervention trial research group. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but



- without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA*. 1998; 280: 2077-82.
26. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4118-25.
27. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296: 2927-38.
28. Ralston SH, Binkley N, Boonen S, Kiel DP, Reginster JY, Roux C et al. investigators of FOCUS-D trial. Randomized of alendronate plus vitamin D3 versus standard care in osteoporotic postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int*. 2011; 88(6): 485-94.
29. Binkley N, Ringe JD, Reed JI, Ljunggren Ö, Holick MF, Minne HW et al. Alendronate/vitamin D3 70 mg/2800 IU with or without additional 2800 IU vitamin D3 for osteoporosis: Results from the 24- week extension of a 15-week randomized, controlled trial. *Bone*. 2009; 44: 639-47.
30. Junquera LM, Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac*. 2008; 30(3): 145-56.
31. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling FR, Felsenberg D, Gagel RS et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007; 22(10):1479-91.
32. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65: 415-23.

33. Bagán 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: E 336-40.
34. Khan AA, Sándor GKB, Dore E, Morrison AD, Asahli M, Amin F et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008; 35: 1391-97.
35. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. 2008; 139: 1674-77.
36. Centre for Oral Health Strategy. Prevention of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients on bisphosphonate therapies. [Internet] Sydney; Centre for Oral Health Strategy [Elaborado en julio 2010/ consultado enero 2012] Disponible en: [http://www.health.nsw.gov.au/polices/gi/2010/pdf/GL2010\\_010.pdf](http://www.health.nsw.gov.au/polices/gi/2010/pdf/GL2010_010.pdf)
37. Facultade de Ciencias da Saude. Universidade da Coruña [Internet]. A Coruña: Universidade de A Coruña. [fecha de acceso: enero 2012]. Regulamento de Traballo de Fin de Grao-Mestrado [32 p]. Disponible en: [http://www.udc.es/fcs/ga/web-to/Docs/TFG\\_TFM\\_FINAL.pdf](http://www.udc.es/fcs/ga/web-to/Docs/TFG_TFM_FINAL.pdf)
38. Oxman A, Clarke M, Eds. Manual de revisores 4.1. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2001.
39. Manterola C, Zavando D. Grupo MINCIR. Cómo interpretar los “niveles de evidencia” en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chilena de Cirugía*. 2009; 61 (6): 582-595.
40. 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; 65(3): 573-80.

41. Kumar SKS, Meru MC, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract.* 2008; 9(1): 63-9.
42. Fantasia JE. Bisphosphonates—what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5 Suppl): 53-60.
43. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(6):1167-73.
44. 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.
45. Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG, Barasch A, Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dentist.* 2010; 30(2): 77-82.
46. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(7): 1662-6.
47. Yamaguchi K, Oizumi T, Funayama H, Kawamura H, Sugawara S. Osteonecrosis of the jawbones in 2 osteoporosis patients treated with nitrogen-containing bisphosphonates: osteonecrosis reduction replacing NBP with non-NBP (etidronate) and rationale. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(4): 889-97.
48. Dannemann C, Gratz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: A severe secondary disorder. *Bone.* 2007; 40(4): 828-34.

49. 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.
50. Hutchinson M, O'Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, et al. Radiographic Findings in Bisphosphonate-Treated Patients With Stage 0 Disease in the Absence of Bone Exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(9): 2232-40.
51. Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(12): 2644-8.
52. Subramanian G, Cohen HV, Quek SYP. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 112(6): 744-53.
53. Treister NS, Friedland B, Woo SB. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 109(5): 753-64.
54. Montero M, Calabuig E, Muñoz ML, Valero JL, Todolí J, Calabuig JR, García Borrás, JJ. Densitometría axial y periférica en el diagnóstico de la osteoporosis. *Reumo* 2002; 11(4): 140-3.
55. González Macías J, Riancho Moral J. Osteoporosis. Concepto. Epidemiología. Etiología. Manifestaciones clínicas y complicaciones. *Medicine.* 2006; 9(60): 3873-79.
56. Carbonell C, Díez A, Calaf J, Caloto MT, Nocea G, Lara N. Pauta de tratamiento inicial en pacientes con osteoporosis: uso de antirresortivos y suplementos farmacológicos (calcio y vitamina D) en la práctica clínica. *Reumatol Clin.* 2012; 8(1): 3-9.
57. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility

- fractures in postmenopausal women. [[Internet]. London. NICE. 2005 [2008/ fecha de acceso: mayo de 2012]. Technology Appraisal Guidance 161. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/TA161>
58. Kaplan I, Anavi K, Anavi Y, Calderon S, Schwartz-Arad D, Teicher S, et al. The clinical spectrum of Actinomyces-associated lesions of the oral mucosa and jawbones: correlations with histomorphometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108(5): 738-46.
  59. Naik NH, Russo TA. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of Actinomyces. *CID.* 2009; 49: 1729-32.
  60. Lee CYS, Pien FD, Suzuki JB. Identification and treatment of bisphosphonate-associated actinomycotic osteonecrosis of the jaws. *Implant Dentistry.* 2011; 20(5): 331-36.
  61. 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; 451: 1009-17
  62. Kos M, Brusco D, Kuebler J, Engelke W. Clinical comparison of patients with osteonecrosis of the jaws, with and without a history of bisphosphonates administration. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39: 1097-1102.
  63. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(12): 2397-410.
  64. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, et al. Serologic Bone Markers for Predicting Development of Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(9): 2241-7.
  65. American Society for Bone and Mineral Research Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk

- factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(6): 1320-1.
66. Lee CYS, 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): 29-38.
67. Sosa Henríquez M, Díez Pérez A. La hormona paratiroidea en el tratamiento de la osteoporosis. *An. Med. Interna.* 2007; 24(2): 87-97.
68. Gliklich R, Wilson J. Epidemiology of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: The Utility of a National Registry. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5): 71-4.

## ANEXOS

## Anexo I: Estrategia de búsqueda bibliográfica de bases de datos especializadas.

### 1.- BIBLIOTECA COCHRANE PLUS.

#### 1.1.- Estrategia de búsqueda:

(Osteonecrosis\* Mandibula\* Bifosfonato \*):TA  
Osteonecros\* Diphosponate\*:TA

#### 1.2.- Total de resultados: 1

No relevante para el objetivo del estudio

#### 1.3.- Referencia bibliográfica:

Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, Coyle D, Tugwell P. Alendronato para la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 9. Art. No.: CD001155. DOI: 10.1002/14651858.CD001155

### 2.-TRIP DATABASE

#### 2.1.- Estrategia de búsqueda:

(osteonecrosis AND bisphosphonates AND oral)

#### 2.2.- Total de resultados: 13 (Aus. & NZ 1, Canada-0, UK 4, USA-8).

De los resultados obtenidos, solamente sería relevante el primero de ellos, pero no aporta información en relación al objetivo del estudio.



### 2.3.- Referencias bibliográficas:

<p>1. Centre for Oral Health Strategy. Prevention of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients on bisphosphonate therapies. [Internet] Sydney; Centre for Oral Health Strategy [Elaborado en julio 2010/ consultado enero 2012] Disponible en:  <a href="http://www.health.nsw.gov.au/policies/gl/2010/pdf/GL2010_010.pdf">http://www.health.nsw.gov.au/policies/gl/2010/pdf/GL2010_010.pdf</a></p>	No
<p>2. Osteoporosis- preventing steroid-induced. [Internet] [Elaborado en / consultado en enero 2012]. Disponible en:  <a href="http://prodigy.clarity.co.uk/osteoporosis_steroid_induced/evidence/references#A10471">http://prodigy.clarity.co.uk/osteoporosis_steroid_induced/evidence/references#A10471</a></p>	No
<p>3. TMJ disorders. [Internet][Elaborado en /consultado en enero de 2012]. Disponible en:  <a href="http://prodigy.clarity.co.uk/tmj_disorders/view_whole_topic">http://prodigy.clarity.co.uk/tmj_disorders/view_whole_topic</a></p>	No
<p>4. The diagnosis and management of multiple myeloma. [Internet]. London; British Committee for Standards in Haematology in conjunction with the UK Myeloma Forum (UKMF). [ Elaborado en septiembre de 2010/ consultado en enero de 2012] Disponible en:  <a href="http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf">http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf</a></p>	No
<p>5. Control of pain in adults with cancer. [Internet] Edimburgo; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. [Elaborado en noviembre de 2008/ consultado en enero de 2012]. Disponible en :  <a href="http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN106.pdf">http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN106.pdf</a></p>	No

<p>6. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. [Internet] Alexandria (VA); American Society of Clinical Oncology (ASCO). [Elaborado en 2011/ consultado en enero de 2012] Disponible en : <a href="http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=32598">http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=32598</a></p>	No
<p>7. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. [Internet] London; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). [Elaborado en octubre de 2010 / consultado en enero de 2012]. Disponible en: <a href="http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=25677">http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=25677</a></p>	No
<p>8. Guidelines of osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease. [Internet]. London; British Society of Gastroenterology. [Elaborado en junio de 2007 / consultado en enero de 2012]. Disponible en: <a href="http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=14259">http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=14259</a></p>	No
<p>9. ACR Appropriateness Criteria&amp;reg; bone metastases. [Internet] Reston (VA); American College of Radiology (ACR); [Elaborado en 2008/ consultado en enero de 2012]. Disponible en: <a href="http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=13693">http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=13693</a></p>	No
<p>10. Guideline of dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation. [Internet] American Academy of Pediatric Dentistry Clinical Affairs Committee, American Academy of Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. [Elaborado en 2008-2009/ consultado en enero de 2012]. Disponible en: <a href="http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=14221">http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=14221</a></p>	No

<p>11. Control pain in adults with cancer. A national clinical guideline. [Internet] Edimburgo; Scottish Intercollegiate Guidelines Network [Elaborado en noviembre de 2008 / consultado en enero de 2012] Disponible en : <a href="http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=14221">http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=14221</a></p>	No
<p>12. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. [Internet] Children´s Oncology Group. [Elaborado en 2007/ consultado en enero de 2012]. Disponible en : <a href="http://www.guideline.gov/browse/archive.aspx">http://www.guideline.gov/browse/archive.aspx</a></p>	No

## Anexo II: Estrategia de búsqueda bibliográfica de bases de datos de ámbito general.

### 1.- MEDLINE A TRAVÉS DE PUBMED

#### 1.1.- Estrategia de búsqueda:

```
((("Osteonecrosis/chemically induced" [Mesh] OR
"Osteonecrosis/prevention and control"[Mesh])) AND
("Diphosphonates/adverse effects"[Mesh] OR
"Diphosphonates/therapeutic use"[Mesh] )) AND
"Oral Surgical Procedures"[Mesh]
```

**Limits Activated:** Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Case Reports, English, Spanish, All Adult: 19+ years, Publication Date from 2006 to 2012

**1.2.- Total de resultados:** 53

### 2.- ISI WEB OF KNOWLEDGE

#### 2.1.- Estrategias de búsqueda y resultados:

```
Topic=(((osteonecro*)) AND ((bisphosphonat*(surg OR EXTRACT))))
Refined by: Languages=( ENGLISH ) AND Document Type=( ARTICLE
OR REVIEW ) AND Languages=( ENGLISH ) AND Document Type=(
ARTICLE OR REVIEW ) AND Document Type=( ARTICLE OR REVIEW )
Timespan=2006-2012. Databases=SCI-EXPANDED.
Lemmatization=On
```

**Total de resultados:** 75

Topic=(((osteonecro\*)) AND ((diphosphonat\*(surg OR EXTRACT))))  
Refined by: Languages=( ENGLISH ) AND Document Type=( ARTICLE  
OR REVIEW )  
Timespan=2006-2012. Databases=SCI-EXPANDED.  
Lemmatization=On

**Total de resultados: 2**

### 3.-EMBASE

#### 3.1.- Estrategia de búsqueda

bisphosphonic acid derivative/ae, dt [Adverse Drug Reaction, Drug  
Therapy] AND bone necrosis/et, pc [Etiology, Prevention] AND oral  
surgery/ AND and 2006-2012.(sa\_year).Languages: english, spanish

**3.2.- Total de resultados: 13**

### Anexo III: Resultados de la búsqueda bibliográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	INCLUSIÓN	CAUSA DE EXCLUSIÓN
1. Damm DD, Fantasia JE. Sore mandible. Bisphosphonate-associated osteonecrosis. Gen Dent. 2006; 54(5): 370.	No	No se corresponde con el tipo de publicación seleccionada
2. 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; 29(8): 1548-58.	Si	
3. Kumar V, Pass B, Guttenberg SA, Ludlow J, Emery RW, Tyndall DA, Padilla RJ. 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.	No	Estudio en pacientes oncológicos
4. Timurağaoğlu A, Ozkaynak C, Tuzuner S, Bostan F, Undar L. Improvement of zoledronic-acid-induced jaw osteonecrosis with bortezomib. Acta Haematol. 2007; 118(4): 203-4.	No	Estudio en pacientes oncológicos
5. Rinchuse DJ, Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robison JM, Pendleton R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007; 131(3): 321-6.	No	No hace referencia a la osteonecrosis inducida por bifosfonatos.

6. 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.	No	Estudio en pacientes oncológicos
7. 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.	No	No de ajusta a la población de estudio (un caso con osteopenia y otro a tratamiento con corticoides).
8. 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; 65(3): 573-80.	Si	
9. 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.	No	Fármaco no indicado en el tratamiento de la osteoporosis primaria. Paciente oncológico.
10. 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.	No	Estudio en pacientes oncológicos.

11. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Araújo SR, Feher O, Dos Santos MO, Zardetto C. 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.	No	Estudio en pacientes oncológicos.
12. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Russo PA, Kreuzsch T. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. J Craniomaxillofac Surg. 2008; 36(2): 95-103.	No	No permite la extracción individualizada de los datos
13. 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.	No	No refiere antecedente de cirugía
14. 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; 13(1): E52-7.	No	La indicación del bifosfonato no es osteoporosis primaria
15. Wong YK, Cheng JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--report of 2 cases and strategies on prevention and management. Quintessence Int. 2008; 39(3): 195-201.	No	No se ajustan a la población de estudio



16. Dodson TB, Raje NS, Caruso PA, Rosenberg AE. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 9-2008. A 65-year-old woman with a nonhealing ulcer of the jaw. <i>N Engl J Med.</i> 2008; 358(12): 1283-91.	No	Estudio en paciente oncológica.
17. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M. Early surgical approach preferable to medical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. <i>J Oral Maxillofac Surg.</i> 2008; 66(4): 831-2.	No	Estudio en pacientes oncológicos.
18. Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A, Balestreri A, Ferri A. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. <i>J Oral Maxillofac Surg.</i> 2008; 66(5): 999-1003.	No	Estudio en pacientes oncológicos.
19. Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. <i>J Contemp Dent Pract.</i> 2008; 9(1): 63-9.	Si	
20. Koulocheris P, Weyer N, Liebehenschel N, Otten JE, Gutwald R, Schmelzeisen R. Suppurative maxillary sinusitis in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the maxilla: report of 2 cases. <i>J Oral Maxillofac Surg.</i> 2008; 66(3): 539-42.	No	Estudio en pacientes oncológicos
21. Takaishi Y, Ikeo T, Nakajima M, Miki T, Fujita T. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the mandible associated with a common thrombophilic mutation in the prothrombin gene. <i>J Oral Maxillofac Surg.</i> 2009; 67(9): 2009-12.	No	Estudio en pacientes oncológicos

22. Fantasia JE. Bisphosphonates--what the dentist needs to know: practical considerations. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5 Suppl): 53-60.	Si	
23. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(6): 1167-73.	Si	
24. Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, Hölzle F, Kolk A, Stürzenbaum SR, Wolff KD. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(3): 471-6.	No	Estudio en pacientes oncológicos.
25. Seehra J, Sloan P, Oliver RJ. Paget's disease of bone and osteonecrosis. Dent Update. 2009; 36(3): 166-8.	No	La indicación del bifosfonato no es osteoporosis primaria
26. Wongchuensoontorn C, Liebehenschel N, Wagner K, Fakler O, Gutwald R, Schmelzeisen R, Sauerbier S. Pathological fractures in patients caused by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: report of 3 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(6): 1311-6.	No	No indica si existen antecedentes de cirugía dentoalveolar
27. Shetty K, Bouquot J. Residual (ghost) sockets in bisphosphonate use--evidence of poor healing and slow bone turnover. Gen Dent. 2009; 57(2): 130-5.	No	Estudio en pacientes oncológicos.

28. Alons K, Kuijpers SCC, de Jong E, Van Merkesteyn JPR. 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-E7.	Si	
29. 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. 2010; 21(5): 815-25.	No	Estudio en pacientes oncológicos
30. Xiong M, Pearson A, Sabino M, Svoboda L, Ehlis E. Atraumatic extraction of a non-vital tooth in a patient receiving long-term oral bisphosphonates. Northwest Dent. 2010; 89(4): 27-33.	No	No se ajusta al tema de estudio
31. Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG Jr, Barasch A, Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. Spec Care Dentist. 2010; 30(2): 77-82.	Si	
32. Ehrmann EH. Letter to the editor. Aust Endod J. 2010; 36(2): 96.	No	No se encuentra dentro de los tipos de publicación seleccionados

33. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(7): 1662-6.	Si	
34. Yamaguchi K, Oizumi T, Funayama H, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y. Osteonecrosis of the jawbones in 2 osteoporosis patients treated with nitrogen-containing bisphosphonates: osteonecrosis reduction replacing NBP with non-NBP (etidronate) and rationale. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(4): 889-97.	Si	
35. Ferlito S, Liardo C, Puzzo S. Bisphosphonates and dental implants: a case report and a brief review of literature. Minerva Stomatol. 2011; 60(1-2): 75-81.	No	Estudio en pacientes oncológicos.
36. Wilde F, Hendricks J, Riese C, Pausch NC, Schramm A, Heufelder M. Bone regeneration without bone grafting after resection of a segment of the mandible to treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(10): 2657-62.	No	Estudio en pacientes oncológicos.
37. Kan B, Altay MA, Taşar F, Akova M. Low-level laser therapy supported teeth extractions of two patients receiving IV zolendronate. Lasers Med Sci. 2011; 26(5): 569-75.	No	Estudio en pacientes oncológicos.
38. Hindawi M, Bainton R, Srinivasan D. Non-surgical management of stage 3 bisphosphonate-related orofacial fistula. Br J Oral Maxillofac Surg. 2011; 49(5): e16-7.	No	Estudio en pacientes oncológicos.

39. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, Voinea-Griffin AE; CONDOR Collaborative Group, Beadnell S, Craig RG, DeRouen T, Desaranayake A, Gilbert A, Gilbert GH, Goldberg K, Hauley R, Hashimoto M, Holmes J, Latzke B, Leroux B, Lindblad A, Richman J, Safford M, Ship J, Thompson VP, Williams OD, Yin W. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. J Dent Res. 2011; 90(4): 439-44.	No	No permite la extracción de datos de forma individualizada.
40. Aguirre JI, Altman MK, Vanegas SM, Franz SE, Bassit ACF, Wronski TJ. Effects of alendronate on bone healing after tooth extraction in rats. Oral Diseases. 2010; 16(7): 674-85.	No	No realizado en humanos
41. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5): 61-70.	No	Revisión de la literatura.
42. Allen MR, Pandya B, Ruggiero SL. Lack of correlation between duration of osteonecrosis of the jaw and sequestra tissue morphology: what it tells us about the condition and what it means for future studies. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(11): 2730-4.	No	No especifica el motivo de indicación del bifosfonato.
43. Allen MR, Ruggiero SL. Higher bone matrix density exists in only a subset of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(7): 1373-7.	No	No especifica el motivo de indicación del bifosfonato

44. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MK. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5): 75-84.	No	No recoge datos específicos en osteoporosis
45. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5): 35-43.	No	Revisión de la literatura.
46. Basi DL, Hughes PJ, Thumbigere-Math V, Sabino M, Mariash A, Lunos SA, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression in alveolar extraction sockets of zoledronic acid-treated rats. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(11): 2698-707.	No	No realizado en humanos
47. Borrás-Blasco J, Rosique-Robles D, Giner-Marco V, Galan-Brotons A, Castera E, Costa S. Possible delayed onset of osteonecrosis of the jaw in association with zoledronic acid. J Clinl Pharm Therap. 2007; 32(6): 651-4.	No	Estudio en pacientes oncológicos
48. Brock G, Barker K, Butterworth CJ, Rogers S. Practical considerations for treatment of patients taking bisphosphonate medications: an update. Dental update. 2011; 38(5):313-4, 7-8, 21-24.	No	No se ajusta a la población de estudio
49. Cankaya AB, Erdem MA, Isler SC, Demircan S, Soluk M, Kasapoglu C, et al. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in an experimental rat model. Int J Med Sci. 2011; 8(8): 667-72.	No	No realizado en humanos

50. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5): 85-95.	No	No especifica indicación del bifosfonato.
51. 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; 106(6): E10-E5.	No	Estudio en pacientes oncológicos.
52. 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.	No	No especifica el motivo de indicación del bifosfonato..
53. Chu V. Management of patients on bisphosphonates and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Hawaii dental journal. 2008; 39(5): 9-12; quiz 7.	No	Revision de la literatura
54. Cozin M, Pinker BM, Solemani K, Zuniga JM, Dadaian SC, Cremers S, et al. Novel therapy to reverse the cellular effects of bisphosphonates on primary human oral fibroblasts. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(10): 2564-78.	No	Ensayo sobre tratamiento
55. Crepin S, Laroche ML, Sarry B, Merle L. Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case report and literature review. European J Clin Pharmacol. 2010; 66(6): 547-54.	No	Estudio en pacientes oncológicos.

56. Curi MM, Cossolin GSI, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-An initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(9): 2465-72.	No	Estudio en pacientes oncológicos.
57. Dannemann C, Gratz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. Bone. 2007; 40(4): 828-34.	Si	
58. Dodson TB. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5): 44-52.	No	Revisión de la literatura.
59. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 110(5): 593-6.	No	2 casos de osteoporosis pero no permite extracción de datos individualizada
60. Ferlito S, Puzzo S, Liardo C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: A Case Series. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(6): E1-E4.	No	Estudio en pacientes oncológicos
61. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 110(4): 509-16.	No	Revisión de la literatura



62. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5): 96-106.	No	No descripción de los casos.
63. Ghoneima AA, Allam ES, Zunt SL, Windsor LJ. Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. Orthod Craniofac Res. 2010; 13(1): 1-10.	No	No se ajusta al tema de estudio
64. Gliklich R, Wilson J. Epidemiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: the utility of a national registry. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5): 71-4.	No	No permite extracción de datos sobre pacientes a tratamiento por osteoporosis.
65. Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, Khan NA, Wang P. T-786C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 109(4): 548-53.	No	Los pacientes no estaban a tratamiento con bifosfonatos
66. 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.	Si	
67. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics. 2007; 104(2): 186-93.	No	Revisión de la literatura

68. Hikita H, Miyazawa K, Tabuchi M, Kimura M, Goto S. Bisphosphonate administration prior to tooth extraction delays initial healing of the extraction socket in rats. J Bone Mineral Metab. 2009; 27(6): 663-72.	No	No realizado en humanos
69. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 110(4): 463-9.	No	Estudio en pacientes oncológicos.
70. Hoefert S, Eufinger H. Relevance Of a Prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(2): 362-80.	No	Estudio en pacientes oncológicos
71. Huja SS, Mason A, Fenell CE, Mo X, Hueni S, D'Atri AM, et al. Effects of short-term zoledronic acid treatment on bone remodeling and healing at surgical sites in the maxilla and mandible of aged dogs. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(2): 418-27.	No	No realizado en humanos
72. Hutchinson M, O'Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(9): 2232-40.	Si	
73. Jee JH, Lee W, Lee BD. The influence of alendronate on the healing of extraction sockets of ovariectomized rats assessed by in vivo micro-computed tomography. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 110(2): E47-E53.	No	No realizado en humanos

74. Kaplan I, Anavi K, Anavi Y, Calderon S, Schwartz-Arad D, Teicher S, et al. The clinical spectrum of Actinomyces-associated lesions of the oral mucosa and jawbones: correlations with histomorphometric analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009; 108(5): 738-46.	No	Estudio no específico en casos de osteonecrosis y de osteoporosis
75. Kim JH, Park YB, Li Z, Shim JS, Moon HS, Jung HS, et al. Effect of alendronate on healing of extraction sockets and healing around implants. Oral Diseases. 2011; 17(7): 705-11.	No	No realizado en humanos
76. Koch FP, Merkel C, Al-Nawas B, Smeets R, Ziebart T, Walter C, et al. Zoledronate, ibandronate and clodronate enhance osteoblast differentiation in a dose dependent manner - A quantitative in vitro gene expression analysis of Dlx5, Runx2, OCN, MSX1 and MSX2. J Cranio-Maxillofac Surg. 2011; 39(8): 562-9.	No	No se ajusta al tema de estudio
77. Kraut RA. Current therapy: A moving target. Implant Dentistry. 2009; 18(1): 1-2.	No	No se ajusta al tipo de publicaciones seleccionadas
78. Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(12): 2644-8.	Si	

79. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(9): 2241-7.	No	No permite extracción individualizada de los datos.
80. 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.	No	No permite extracción individualizada de los datos.
81. Lee CYS, 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): 29-38.	No	Ningún paciente desarrolló OMB
82. Lee SJ, Oh TJ, Bae TS, Lee MH, Soh Y, Kim BI, et al. Effect of bisphosphonates on anodized and heat-treated titanium surfaces: an animal experimental study. J Periodontol. 2011; 82(7): 1035-42.	No	No realizado en humanos
83. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang JR, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(2): 243-53.	No	No indica motivo de indicación de bifosfonatos
84. Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(1): 107-10.	No	Protocolo preventivo. No describe casos de osteonecrosis en osteoporosis

<p>85. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martinez-Canovas A, Molina-Minano F, Gomez-Garcia F, Vicente-Ortega V. Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: a Study of the changes in the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(10): 2488-93.</p>	No	No realizado en humanos
<p>86. Martin DC, O'Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, et al. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(3): 508-14.</p>	No	Evalúa papel de los bifosfonatos en osteointegración y éxito del implante, no en relación a la aparición de osteonecrosis
<p>87. Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5): 107-19.</p>	No	Aborda tratamiento rehabilitador. No recoge el motivo de indicación del bifosfonato.
<p>88. 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; 65(3): 415-23.</p>	No	No aporta información detallada

89. McLeod NMH, Davies BJB, Brennan PA. Management of patients at risk of bisphosphonate osteonecrosis in maxillofacial surgery units in the UK. Surgeon. 2009; 7(1): 18-23.	No	Protocolo de actuación
90. Mehta RS, Chwistek M. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw #196. J Palliat Med. 2008; 11(7): 1039-40.	No	Revisión de la literatura.
91. Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011; 112(6): 777-82.	No	Protocolo de tratamiento. No permite extracción individualizada de los datos
92. Morris PG, Hudis C, Carrasquillo J, Larson S, Grewal RK, Van Poznak C. Bone scans, bisphosphonates, and a lack of acute changes within the mandible. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(1): 114-9.	No	Estudio en pacientes oncológicos
93. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsionis MC, et al. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011; 112(2): 195-202.	No	Estudio en pacientes oncológicos
94. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(7): 1363-72.	No	Estudio en pacientes oncológicos

95. Oizumi T, Funayama H, Yamaguchi K, Yokoyama M, Takahashi H, Yamamoto M, et al. Inhibition of necrotic actions of nitrogen-containing bisphosphonates (NBPs) and their elimination from bone by etidronate (a Non-NBP): a proposal for possible utilization of etidronate as a substitution Drug for NBPs. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(5):1043-54.	No	No realizado en humanos
96. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(5): 1158-61.	No	Revisión de la literatura. Hipótesis sobre patogenia
97. Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(11): 2837-45.	No	Estudio en pacientes oncológicos
98. 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.	No	Estudio en pacientes oncológicos
99. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(1): 84-91.	No	Estudio en pacientes oncológicos

<p>100. Rugani P, Acham S, Truschneegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 110(6): E1-E6.</p>	No	Estudio en pacientes oncológicos
<p>101. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5): 13-8.</p>	No	No se encuentra dentro de los tipos de publicación seleccionados
<p>102. 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 jaw - 2009 update. Australian endodontic journal. 2009; 35(3): 119-30.</p>	No	Documento de posición. No descripción de casos
<p>103. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics. 2006; 102(4): 433-41.</p>	No	Revisión de la literatura.
<p>104. 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.</p>	No	No permite la extracción de datos de forma individualizada



105. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 110(1): 46-53.	No	No permite extraer datos de los casos de osteoporosis
106. Scoletta M, Arduino PG, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A, et al. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(2): 456-62.	No	Estudio en pacientes oncológicos
107. Senel FC, Duman MK, Muci E, Cankaya M, Pampu AA, Ersoz S, et al. Jaw bone changes in rats after treatment with zoledronate and pamidronate. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 109(3): 385-91.	No	No realizado en humanos
108. Siddiqi A, Payne AGT, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. 2009; 108(3): e1-e8.	No	Revisión de la literatura
109. Stanton DC, Balasarian E. Outcome of Surgical Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5): 943-50.	No	No recoge antecedente de cirugía

110. Stoopler ET, Vogl DT, Alawi F, Greenberg MS, Sollecito TP, Salazar G, et al. The presence of amyloid in abdominal and oral mucosal tissues in patients initially diagnosed with multiple myeloma: a pilot study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011; 111(3): 326-32.	No	Estudio en pacientes oncológicos
111. 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 in Surgery and Medicine. 2009; 41(1): 26-30.	No	Estudio en pacientes oncológicos
112. Subramanian G, Cohen HV, Quek SYP. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011; 112(6): 744-53.	SI	
113. 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; 67(9): 1904-13.	No	3 casos de osteoporosis pero no permite extracción de datos
114. Torres J, Tamimi F, Garcia I, Herrero A, Rivera B, Sobrino JA, et al. Dental implants in a patient with Paget disease under bisphosphonate treatment: A case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009; 107(3): 387-92.	No	No recibe tratamiento por osteoporosis primaria

115. Treister NS, Friedland B, Woo SB. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 109(5): 753-64.	Si	
116. Urade M, Tanaka N, Furusawa K, Shimada J, Shibata T, Kirita T, et al. Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(11): E364-E71.	No	No permite extracción de datos de forma individualizada
117. Wehrhan F, Stockmann P, Nkenke E, Schlegel KA, Guentsch A, Wehrhan T, et al. Differential impairment of vascularization and angiogenesis in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-related mucoperiosteal tissue. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011; 112(2): 216-21.	No	Estudio sobre fisiopatología. No descripción de casos
118. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011; 111(2): 153-63.	No	Estudio en pacientes oncológicos
119. Wilde F, Steinhoff K, Frerich B, Schulz T, Winter K, Hemprich A, et al. Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009; 107(3): 412-9.	No	Estudio en pacientes oncológicos

120. Woodward E, Jagdev S, McParland L, Clark K, Gregory W, Newsham A, et al. Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases. Bone. 2011; 48(1): 160-6.	No	Estudio en pacientes oncológicos
121. Zahrowski JJ. Osteonecrosis of the jaws is associated with high-dose bisphosphonate treatment in patients with cancer. J Am Dent Assoc. 2010; 141(7): 887-8.	No	Estudio en pacientes oncológicos
122. Zemann W, Pau M, Feichtinger M, Ferramatschy B, Kaercher H. SAPHO syndrome with affection of the mandible: diagnosis, treatment, and review of literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011; 111(2): 190-5.	No	No se corresponde con la población de estudio

## Anexo IV: Clasificación de los niveles de evidencia según la escala de Oxford.<sup>38</sup>

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y estudios de prevalencia	Estudios económicos y análisis de decisión
<b>A</b>	<b>1a</b>	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validadas en diferentes poblaciones	RS de estudios diagnósticos de nivel I (alta calidad), con una alta homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos	RS con homogeneidad de estudios de cohortes prospectivas.	RS con homogeneidad de estudios económicos de nivel I
	<b>1b</b>	EC individual con intervalo de confianza estrecho	Estudios de cohortes con un seguimiento mayor del 80% de la cohorte y validada en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico.	Estudios de cohortes prospectiva con buen seguimiento.	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS, de la evidencia e incluyendo análisis de la sensibilidad.
	<b>1c</b>	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados	Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de estudio de cohortes. Series de casos todos o ninguno	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico.	Series de casos todos o ninguno	Análisis en términos absolutos de mayor valor a peor valor

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y estudios de prevalencia	Estudios económicos y análisis de decisión
<b>B</b>	<b>2a</b>	RS de estudios de cohortes con homogeneidad	RS de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos de controles no tratados en un EC, con homogeneidad	RS de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad	RS (con homogeneidad) de estudios 2b y mejores	RS (con homogeneidad) de estudios económicos con nivel mayor a 2
	<b>2b</b>	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un EC o GPC no validadas	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba)	Estudios de cohortes retrospectivas o de seguimiento insuficiente	Análisis basados en costes o alternativas clínicamente sensibles: limitado a revisión de la evidencia e incluyendo un análisis e sensibilidad.
	<b>2c</b>	Estudios ecológicos o de resultados de salud	Investigación de resultados en salud		Estudios ecológicos	Auditorías o estudios de resultados en salud
	<b>3a</b>	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad		RS con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores
	<b>3b</b>	Estudios de casos y controles individuales		Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia		Estudio no consecutivo de cohorte o análisis muy limitado de la población basado en pocas alternativas o costes, estimaciones de datos de mala calidad, pero incluyendo análisis de sensibilidad que incorporan variaciones clínicas sensibles

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y estudios de prevalencia	Estudios económicos y análisis de decisión
<b>C</b>	<b>4</b>	Series de casos, de estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad	Series de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad	Estudios de casos y controles con escasos o sin estándares de referencia independiente	Series de casos o estándares de referencia obsoletos	Análisis sin análisis de sensibilidad
<b>D</b>	<b>5</b>	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica o basado en teoría económica o en "principios fundamentales"

GPC: guía de práctica clínica. Estudios con homogeneidad: se refiere a que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.

### Anexo V: Estadios clínicos de OMB propuestos por la AAOMS <sup>7</sup>.

ESTADIO CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS
Estadio 0	No evidencia clínica de hueso necrótico, pero con hallazgos clínicos y síntomas no específicos.
Estadio I	Presencia de hueso expuesto y necrótico en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección.
Estadio II	Presencia de hueso expuesto y necrótico. Síntomas evidentes de infección con dolor, eritema e inflamación de la mucosa, con o sin supuración.
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 de la mandíbula o suelo sinusal.