

RECOMENDACIONES EN LA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA OSTEONECROSIS MAXILAR POR BISFOSFONATOS.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA
Y SALUD PÚBLICA ORAL

FECHA DE ELABORACIÓN

Abril de 2013

AUTORES

Coello Suanzes, José Antonio¹; Lledó Villar, Emilio²

1.- Médico/Odontólogo. Servicio de Cirugía Oral, Maxilofacial y Estomatología del Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. Servicio Andaluz de Salud.

Profesor Asociado de Odontología Preventiva y Comunitaria. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla.

Profesor de Máster de Odontología Hospitalaria, Familiar y Comunitaria. Universidad de Sevilla

2.- Médico. Especialista en Estomatología. Director Unidad de Gestión Clínica de Salud Bucodental. Distrito Sanitario de Atención Primaria de Sevilla.

Profesor de Máster de Odontología Hospitalaria, Familiar y Comunitaria. Universidad de Sevilla.

CONFLICTO DE INTERESES:

“Los autores y los revisores declaran no tener conflictos de interés en la elaboración/revisión de este protocolo”.



METODOLOGÍA

Este documento ha sido realizado por profesionales con amplia experiencia clínica en el manejo odontológico de pacientes en tratamiento con bisfosfonatos con/sin osteonecrosis y se ha llevado a cabo mediante una revisión de la bibliografía para el establecimiento del marco teórico.

Además, para el establecimiento de las actuaciones y medidas de prevención y tratamiento se han revisado guías de práctica clínica, documentos de consenso e informes¹⁻¹².

INTRODUCCIÓN

En el año 2003 se publica la primera serie de casos en la que se relaciona la osteonecrosis de los maxilares con la administración de bisfosfonatos intravenosos a pacientes oncológicos. Desde tan corto espacio de tiempo, a día de hoy la consulta en Pub Med con los descriptores “Bisphosphonates”, “Osteonecrosis” o “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw”, nos arroja un resultado superior a los 1350 artículos.

Los bisfosfonatos orales son fármacos que se utilizan principalmente en pacientes que padecen osteoporosis, tanto para su prevención como para su tratamiento, siendo esta una enfermedad a la que actualmente se le estima una prevalencia superior a los 200 millones de personas¹³.

Los bisfosfonatos intravenosos son fármacos que aunque existen otras indicaciones, se utilizan sobre todo en pacientes oncológicos para el tratamiento de la hipercalcemia maligna o de las metástasis óseas de tumores sólidos, principalmente de mama, próstata, pulmón, vejiga, riñón y tiroides, o en pacientes que padecen mieloma múltiple¹⁴⁻²¹. Aproximadamente un 30% de los pacientes con enfermedades malignas van a desarrollar metástasis óseas a lo largo de su vida, siendo las más frecuentes las que se desarrollan en los cánceres de mama, próstata, pulmón, vejiga, riñón y tiroides^{15,22-25}.

Aunque los bisfosfonatos inicialmente no incrementan la supervivencia, su uso se justifica por su potente capacidad inhibitoria de la reabsorción ósea osteoclástica así como la de estimular la apoptosis de las células tumorales^{26,27}, lo que conlleva una reducción significativa de las complicaciones secundarias a las metástasis óseas, principalmente la hipercalcemia, fracturas patológicas, compresiones medulares y el dolor, lo que implica mejoras en la calidad de vida del paciente e importantes reducciones en la aplicación de radioterapia y cirugía paliativa^{17,18,21,28,29}, tratamientos que frente a los bisfosfonatos presentan una mayor morbilidad.

Entre los efectos indeseables de los bisfosfonatos se encuentra la posibilidad de aparición de Osteonecrosis de los Maxilares (ONM) tanto secundaria a su



administración por vía oral como por vía intravenosa, siendo esta última forma de administración la que presenta mayor incidencia. Se trata de una afección que puede alcanzar cierta gravedad afectando en gran medida la calidad de vida de los pacientes debido a la presencia de dolor intenso, infecciones recurrentes, alteración del estado general, dificultades para la alimentación con molestias frecuentes y necesidad de interrupción, irritabilidad, insatisfacción, alteración del estado de ánimo con episodios de ansiedad y depresión, y pérdidas óseas y dentarias, estando los niveles de afectación en relación directa con los estadios clínicos alcanzados por la enfermedad^{30,31}. Además, su curso presenta una evolución tórpida pudiendo obligar su aparición a la interrupción de los tratamientos, con lo cual no sólo puede afectar la calidad de vida del paciente sino incluso el tratamiento de la propia enfermedad subyacente, y no dispone en la actualidad de un tratamiento eficaz y satisfactorio, presentando un alto porcentaje de fracasos ante las diferentes alternativas terapéuticas disponibles^{20,32-36}, por lo que en general se preconizan para su tratamiento la aplicación de protocolos mínimamente invasivos³⁶⁻³⁹.

La literatura científica disponible en la actualidad sugiere, por consenso, que la mejor medida existente para el control de la ONM secundaria al uso de bisfosfonatos es la prevención mediante la realización de una valoración odontológica previa al inicio del tratamiento, eliminando todos los factores de riesgo odontológicos conocidos que puedan causar ONM por exigir una intervención oral que conlleve exposición ósea^{3,5,10,20,32,40-53}, así como el seguimiento y aporte de cuidados que eviten la aparición de dichos factores y la mejora de la higiene oral, e incluso la remisión del paciente a centros con experiencia en este tipo de pacientes^{2,54}.

ÁMBITO DE APLICACIÓN

Este documento ha sido elaborado para su utilización por todos los odontólogos en aquellos pacientes en previsión de tratamiento, tratamiento activo o tratados anteriormente con bisfosfonatos, tanto intravenosos como orales y que desarrollen su actividad en atención primaria de salud. El objetivo no es establecer medidas estandarizadas, tan sólo sintetizar las recomendaciones de expertos publicadas en la actualidad, por lo que sigue siendo importante el criterio clínico del profesional.

DEFINICIÓN

La definición de Osteonecrosis Maxilar por bisfosfonatos así como sus criterios diagnósticos han sido adoptados por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) en el año 2007¹ y revisadas en 2009¹¹. En su documento de consenso exponen que para poder realizar el diagnóstico de osteonecrosis relacionada con el uso de bisfosfonatos se deben de dar conjuntamente las siguientes tres circunstancias:



- Que exista una exposición de hueso necrótico en territorio maxilar y con una duración de al menos ocho semanas (figura 1).
- Que el paciente no haya sufrido tratamiento previo mediante radioterapia de mandíbula ó de la región cráneo facial.
- Estar en la actualidad o haber estado previamente en tratamiento con bisfosfonatos.



Figura 1: exposición ósea espontánea.

INCIDENCIA DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES Y FACTORES DE RIESGO

Existen grandes diferencias de incidencia en función de la vía de administración del bifosfonato, siendo mucho mayor cuando su administración es intravenosa ¹².

En relación a los bisfosfonatos intravenosos, la incidencia de la ONM varía según la literatura entre el 0,8% y 12,8% ^{25,39,55-60}, aunque algunos autores como Badros y cols. (2006) ²⁴ recogen un 24,5% y Boonyapakorn y cols. (2008) ⁶¹ en un estudio prospectivo sobre 80 pacientes elevan esta cifra hasta el 28%.

Según los trabajos publicados, la incidencia de ONM secundaria a bisfosfonatos orales estaría sobre 0,01%-0,04% ^{8,62,63}. La American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) ha establecido que la incidencia de osteonecrosis de mandíbula por el uso de bisfosfonatos orales entre pacientes cuyo uso está indicado por osteoporosis, se sitúa entre uno cada 10.000 y uno cada 100.000 (9), pero esta incidencia puede incrementarse hasta uno cada 300 tras una extracción dental ⁶⁴.

FACTORES DE RIESGO



En la actualidad la patogenia de la ONM no es aún bien conocida, sólo parcialmente, e impresiona que responde a una etiología multifactorial⁶⁵.

Existen una serie de factores de riesgo que se relacionan con una mayor incidencia de ONM^{1,32,66}, pero de todos ellos los que realmente destacan son los relacionados con el fármaco y que incluyen el tipo de bifosfonato empleado, la duración del tratamiento y la dosis recibida.

En relación al tipo de bifosfonato, la mayor incidencia se relaciona principalmente con los bisfosfonatos nitrogenados y dentro de ellos con el uso de ácido Zoledrónico y ácido Pamidrónico, ambos de administración intravenosa, aunque este último presenta una incidencia menor^{32,35,38,41,55,58,60,67-69}.

Otro factor de riesgo a tener en cuenta es la cantidad de fármaco consumido, que parece presentar un efecto acumulativo del mismo a nivel del tejido óseo por lo que a mayor tiempo de tratamiento y dosis, mayor incidencia^{24,55,60,70}, siendo menor el tiempo necesario para su aparición en el caso de ácido Zoledrónico en relación al ácido Pamidrónico^{63,70,71}.

También parece relacionarse con los niveles de incidencia de ONM la presencia o no de algunos tratamientos concomitantes con los bisfosfonatos, dentro de los cuales destacan la administración de quimioterapia y corticosteroides³².

Otros factores que se han relacionado en un inicio con una mayor incidencia de ONM han sido el consumo de alcohol y tabaco³² aunque existen publicaciones que no lo corroboran⁵⁵.

Una mayor incidencia de ONM se ha relacionado también con grupos de edad avanzada y el sexo femenino³². Estos datos parecen más bien estar relacionados con el hecho de que los procesos oncológicos son mucho más frecuentes en personas de edad avanzada y de que el cáncer de mama es significativamente más frecuente en mujeres que en hombres. En relación al sexo, cuando se analizan los datos de incidencia de ONM en muestras de pacientes con mieloma múltiple no se aprecian diferencias significativas⁶⁵.

También parece existir una relación entre la enfermedad sistémica de base y la incidencia de ONM. Dentro de las publicaciones de estudios retrospectivos se observan diferencias de incidencia en función de la enfermedad de base, destacando la mayor incidencia de ONM en pacientes con mieloma múltiple^{23,24,60,66,72}. Siguiendo con las enfermedades sistémicas se ha contemplado la posibilidad de que la Diabetes Mellitus tipo II pueda actuar como factor de riesgo para la ONM, pero disponemos de resultados contradictorios^{55,73}.

Como factores de riesgo locales hemos de mencionar las enfermedades orales concomitantes, los tratamientos odontológicos que puedan conllevar exposición ósea



y algunas alteraciones anatómicas. Dentro de las enfermedades orales, es muy alta la prevalencia de pacientes con ONM y enfermedad periodontal, seguida de la presencia de caries dental, abscesos dentales, tratamientos de conductos y la presencia de torus mandibular^{32,57,71}.

En relación a su localización anatómica, la incidencia es mayor en la mandíbula que en el maxilar superior, con una proporción $\leq 70\%$ ^{30,56,74}.

FACTORES DESENCADENANTES

Como factores desencadenantes de ONM se encuentra en primer lugar la exodoncia, alrededor de un 60%^{39,59}, seguida de la periodontitis avanzada, las úlceras por decúbito secundarias al uso de prótesis, la cirugía periodontal, los implantes dentales y la cirugía endodóncica^{20,25,35,57,59,60,63,65,74}. No obstante, está documentado un 30% de ONM espontáneas sin antecedentes de cirugía dentoalveolar en el caso de los bisfosfonatos intravenosos y de hasta un 50% en los orales^{8,62}.

En caso de necesidad de realización de exodoncias, la profilaxis antibiótica y la adopción de otras medidas puede reducir la incidencia de ONM en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos^{75,76}.

ESTADIOS CLÍNICOS

Una vez diagnosticada la ONM, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) establece cuatro estadios clínicos posibles diferentes¹¹.

Estadio 0: no existe evidencia de exposición de hueso necrótico, pero si la presencia de síntomas o hallazgos clínicos y/o radiológicos inespecíficos (odontalgia sin causa aparente, dolor sordo en cuerpo mandibular que se puede irradiar a la región temporomandibular, dolor en los senos maxilares, movilidad dental que no se explica por enfermedad periodontal, fístula periapical que no se explica por necrosis pulpar secundaria a caries dental, pérdida o reabsorción ósea alveolar no atribuible a enfermedad periodontal, cambios en la trabeculación del tejido óseo, falta de remodelación ósea en alveolos tras exodoncias o un espesamiento/oscurecimiento del ligamento periodontal con un engrosamiento de la lámina dura y reducción del espacio periodontal)(figura2).

Estadio I: exposición de hueso necrótico en pacientes totalmente asintomáticos y sin evidencias de infección (figuras 3 y 4).

Estadio II: exposición de hueso necrótico asociada con infección que se manifiesta mediante la presencia de dolor y eritema de la zona de hueso expuesto, pudiéndose acompañar o no de secreción purulenta (figuras 5,6 y 7).

Estadio III: exposición de hueso necrótico con dolor e infección y uno o más de los siguientes signos: exposición de hueso necrótico que se extiende más allá del hueso



alveolar (borde basal del cuerpo y rama de la mandíbula ,seno maxilar o arco cigomático en el maxilar), resultando en una fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oro antral u oro nasal, u osteolisis que se extiende hacia el borde basal de la mandíbula o suelo del seno maxilar(figuras 8 y 9).



Figura 2: comienzo con dolor y fistula



Figura 3: exposición ósea a los 4 meses



Figura 4: exposición hueso necrótico



Figura 5: secuestro óseo maxiar lzqdo.



Figura 6: supuración



Figura 7: eritema



Figura 8: Fístula



Figura 9: fisura de la cortical

EVIDENCIA CIENTÍFICA

En la actualidad existe escasa evidencia científica y las guías de práctica clínica existentes se basan principalmente en consensos, no existiendo evidencias de tipo II-III.^{3,10,42,48,76}



ANEXOS



RECOMENDACIONES ODONTOLÓGICAS ANTE PACIENTES QUE PRECISAN TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS	
NO HAY EVIDENCIA DE SU UTILIDAD	
	La suspensión del tratamiento con bisfosfonatos para realizar tratamientos odontológicos reduce los riesgos ^{9,10-12}
	Prueba del CTX como método predictivo de complicaciones ante tratamientos invasivos ^{6,8,11-12}
ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO	
Bisfosfonatos orales	
	No es necesario recomendar una valoración dental ⁹
	La valoración odontológica se recomendará en aquellos pacientes sin atención odontológica periódica antes de iniciar el tratamiento ¹²
	Es conveniente informar a los pacientes del riesgo de ONM, aún siendo bajo ¹²
	Valoración del riesgo de caries y enfermedad periodontal ¹²
	Es el momento óptimo para eliminar dientes sin posibilidad de tratamiento ¹²
Bisfosfonatos intravenosos	
	Información al paciente de riesgos orales y duración de los mismos ^{1-3,5,8-11}
	Evaluación odontológica clínica/radiológica ^{1-5,7-11}
	Detectar/eliminar focos sépticos tanto activos como potenciales ^{1-5,7-11}
	.- Extraer dientes con problemas periodontales con dudas de posibilidad de mantener en el tiempo (mal pronóstico a corto medio plazo) ^{1,3,5,7-11}
	.- Extraer dientes sin posibilidades de tratamiento conservador ^{1,3,5,7,8,10,11}
	Comprobar ajuste adecuado de prótesis removibles ^{1,3,5,7,8,11}
	Valoración de riesgo de caries y enfermedad periodontal
	Corrección de factores de riesgo de caries y enfermedad periodontal ^{1,3,7,11,12}
	Enseñanza de Higiene Oral ^{2,3,5,7,9,11}
	Promoción de hábitos de vida saludables que reduzcan los factores de riesgo sobre la salud oral (tabaco, alcohol,.....) ^{1,4,10}
	Tratamientos odontológicos conservadores y periodontales ^{1-5,8,11}



DURANTE EL TRATAMIENTO	
Bisfosfonatos orales	
Menos de 3 años de tratamiento y ausencia de factores de riesgo¹	
	<ul style="list-style-type: none"> - En tratamientos inferiores a 2 años, el riesgo de ONM ante tratamientos invasivos, es mínimo, y deben realizarse todas las exodoncias o cirugías dentoalveolares necesarias en el marco de urgencias dentales o médicas¹². - Cualquier tratamiento es seguro^{6,8,11} - Cualquier cirugía es segura^{6,8,11} - Indicar exodoncia de dientes de dudoso pronóstico si se va a continuar el tratamiento^{11,12} - En caso de tratamientos invasivos, indicar el uso de enjuagues de clorhexidina previamente¹² - Revisiones odontológicas regulares^{2,5,9,12} - Revisiones odontológicas al menos anualmente^{3,4,8} - Revisiones odontológicas semestrales¹⁰
Menos de 3 años de tratamiento y presencia de factores de riesgo¹	
	<p>Aplicar tratamientos conservadores siempre que sea posible^{2,12}. Todos los tratamientos conservadores, rehabilitadores, periodontales básicos y ortodóncicos son teórica o probablemente seguros, no estando contraindicados^{1,6,11}</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deben realizarse todas las exodoncias o cirugías dentoalveolares necesarias en el marco de urgencias dentales o médicas¹² - Ante necesidad de tratamientos que conlleven exposición ósea, valorar suspender bisfosfonatos 3 meses antes siempre que la patología sistémica del paciente lo permita*, y no restablecer tratamiento hasta la curación ósea^{1,6,8-11} e instaurar profilaxis con antibioterapia y Clorhexidina 2 días antes, procurando el mínimo trauma posible y el cierre completo de la herida^{7,12} - Mantener antibioterapia 1 semana⁷ y Clorhexidina (2 meses)¹² <ul style="list-style-type: none"> - Revisiones odontológicas regulares^{2,9,11,12} - Revisiones odontológicas al menos una vez al año^{3,4,8} - Revisiones odontológicas semestrales¹⁰ <p>Aplicación de medidas preventivas de caries y enfermedad periodontal en función del riesgo⁴</p>
Más de tres años de tratamiento¹	



<p>Adoptaremos las mismas medidas que en el caso anterior** 1,6-9,11,12</p>
<ul style="list-style-type: none"> .- Revisiones odontológicas regulares^{2,9,11} .- Revisiones periódicas al menos una vez al año^{3,4,8} .- Revisiones odontológicas semestrales¹⁰
<p>Aplicación de medidas preventivas de caries y enfermedad periodontal en función del riesgo^{4,12}</p>
<p>Bisfosfonatos intravenosos</p>
<p>Para el tratamiento de osteoporosis: no hay evidencia de incremento de riesgos en relación a los orales a las dosis utilizadas⁹</p>
<p>Para tratamiento de pacientes oncológicos</p>
<p>TRATAMIENTOS SEGUROS O PROBABLEMENTE SEGUROS</p>
<p>Obturaciones, Endodoncias, tratamiento periodontal básico, rehabilitación protésica (evitando el trauma de las mucosas), ortodoncia^{1,8}</p>
<p>TRATAMIENTOS CONTRAINDICADOS</p>
<p>Tratamientos periodontales quirúrgicos, cirugía oral^{1,3-5,7-9,11}</p>
<p>MEDIDAS A APLICAR</p>
<p>Durante el tratamiento son seguros todos los tratamiento odontológicos conservadores no invasivos^{1,3-5,7-9,11}</p>
<ul style="list-style-type: none"> .- Revisiones odontológicas periódicas² .- Revisiones odontológicas al menos anualmente⁴ .- Revisiones odontológicas cada 3-4 meses³ .- Revisiones odontológicas cada 6 meses^{8,10}
<p>Control de higiene oral y placa bacteriana^{1,2,3-5,7,11}</p>
<p>Control de riesgos de caries y enfermedad periodontal^{1,3,11}</p>
<p>Aplicación de medidas preventivas de caries y enfermedad periodontal^{3,4,7}</p>
<p>Evitar cirugía oral de cualquier tipo^{1,3-5,7-9,11}</p>
<p>Evitar la exodoncia. Preferible realizar tratamiento endodóncico, incluso de restos radiculares y eliminar corona^{1,3-5,7-9,11}</p>
<p>En caso de necesidad de exodoncias:</p> <ul style="list-style-type: none"> .- Referir a centro especializado^{2,4,7} .- Aplicar profilaxis con antibioterapia y Clorhexidina, continuando al menos durante 2 semanas con antibioterapia³ y dos meses con Clorhexidina.
<p>En caso exodoncia: usar anestesia local baja/sin vasoconstrictor, bloqueo troncular evitando la infiltración local, favorecer el sangrado del alveolo y realizar un cierre primario del mismo mediante sutura, eliminando previamente los bordes óseos cortantes.</p>
<p>Control de ajuste de prótesis removibles^{1,3,8}</p>
<p>Refuerzo de motivación del paciente</p>
<p>Acudir a consulta tan pronto como sea posible tras la aparición de síntomas^{2,3,4}</p>



DESPUÉS DE FINALIZADO EL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS IV	
Evitar la cirugía al menos durante 10 años ⁸	
Control de la salud oral ⁸	
TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS MAXILAR	
Actualmente predomina el criterio de intervención quirúrgica mínima ^{1,3-5}	
La suspensión de bisfosfonatos IV a corto plazo no ofrece beneficios ^{1,7,11}	
La suspensión de bisfosfonatos IV a largo plazo podría ofrecer beneficios ^{1,3,11}	
La suspensión de bisfosfonatos orales se asocia a una mejora gradual de la ONM ^{1,11}	
Estadio I	Enjuagues diarios con Clorhexidina mantenido de forma continua ^{1,3,5,7-9,11}
	Enjuagues diarios con solución de agua y bicarbonato sódico ¹⁰
	Instrucciones de higiene y mantenimiento de prótesis removibles ^{3,4,8,10,11}
	No se recomiendan la realización de biopsias, salvo que se sospeche la presencia de metástasis ^{1,3,5,10}
	Evitar cirugía oral ^{1,3,4,7,10,11}
	Eliminar rebordes óseos sin provocar incremento de la zona expuesta ^{1,3,9-11}
	En caso de no poder evitar la cirugía, prescribir antibioterapia y mantener al menos 10 días ³
	Referir al paciente a centros o profesionales especializados ^{3,7-9}
	Revisiones periódicas cada 3-4 meses ^{3,10,11}
Estadio II	Referir el paciente a centros especializados ^{2-4,8}
	Es conveniente la realización de cultivos ^{3,5,8,10,11}
	Evitar cirugías agresivas ^{1,3,4,7,9-11}
	Aconsejar el masaje diario de la zona para provocar y facilitar el drenaje
	Eliminar rebordes óseos sin provocar incremento de la zona expuesta ^{1,3,9-11}
	Exodoncia de dientes sintomáticos incluidos en zonas necróticas ^{1,8-11}
	Realizar pequeñas intervenciones para facilitar el drenaje si fuera necesario ^{1,3,9-11}
	Pequeñas intervenciones para la eliminación de secuestros óseos móviles ^{1,7-9,11}
	Irrigaciones locales periódicas con Clorhexidina ^{1,3,5,7}
	Enjuagues diarios con Clorhexidina 3-4 veces mantenido de forma continua ^{1,3,5,7,8,10,11}



	Antibioterapia intermitente o continua según respuesta ^{1,3-5,7,9-11}
	Analgesia según respuesta ^{3,7,10}
	Controles periódicos cada 3-4 meses ³
Estadio III	Referir al paciente a centros especializados ²⁻⁴
	Antibioterapia intermitente o continua según respuesta ^{1,3,10}
	Requiere tratamiento quirúrgico ^{1,5,8-11}

* Factores de riesgo que desaconsejan la suspensión de bisfosfonatos orales: edad > de 70 años, historia de fractura previa, densitometría con T-Score < -2,0

** Factores de riesgo que desaconsejan la suspensión de bisfosfonatos orales: edad > de 70 años, historia de fractura previa, densitometría con T-Score < -3,0

Antibioterapia recomendada						
	De elección	Alergias penicilinas			Casos refractarios	
AAOMS 2007 ¹	Penicilinas	Quinolonas				
Ruggiero, S. 2006 ³	Penicilina V: 500 mg/6-8 horas/7-10 días. Después mantenimiento Amoxicilina 500 mg/8 horas/7-10 días. Después mantenimiento	Clindamicina 150 a 300 mg qid	Vibramicina 100 mg qd	Eritromicina Etilsuccinato 400 mg tid	Azytromicina 500 mg/día /1 día	Amoxicilina + Metronidazol
Lacy, M.Q. 2006 ⁴	Penicilinas					
Ruggiero, S.L. 2006 ⁵	Penicilinas					
Barker, K. 2006 ⁷	Penicilinas	Quinolona/clindamicina + Metronidazol		Penicilina + metronidazol		
Junquera L.M. 2008 ⁸	Amoxicilina/Ácido clavulánico 2000/125 cada 12 horas durante 15 días	Levofloxacin 500 mg cada 24 horas durante 15 días	Azitromicina			
Khan, A.A. 2008 ¹⁰	Penicilina o Clindamicina					
Ruggiero, S.L. 2009 ¹¹	Penicilina	Clindamicina, Quinolonas, Metronidazol, Eritromicina				



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):369-376.
- 2.- Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. 2009; Available at: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2009/NIP_2009-03_bisfosfonatos.htm. Accessed 02/06/2013.
- 3.- Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hurn JM, et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *Journal of Oncology Practice* 2006;2(1):7-14.
- 4.- Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1047-1053.
- 5.- 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 Endodontology* 2006 10;102(4):433-441.
- 6.- Sosa M, Gómez de Tejada M, Bagan J, Díaz M, Díez A, Jódar E, et al. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;1(1):41-51.
- 7.- Barker K, Rogers S. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the jaws: a guide for the general dental practitioner *Dent Update* 2006 ;33(5):270-272,
- 8.- Junquera L.M., Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM)*. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2008;30(3):145-156.
- 9.- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Mineral Res* 2007;22(10):1479-1491.
- 10.- Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alshali M, Amin Fea. Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. *The Journal of Rheumatology* 2008 ;35(7):1391-1397.



- 11.- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009 ;67(5, Supplement 1):2-12.
- 12.- Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs *J Am Dent Assoc* 2011;142(11):1243-1251.
- 13.- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9(8):1137-1141.
- 14.- Body JJ, Coleman RE, Piccart M. Use of bisphosphonates in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1996;22(4):265-287.
- 15.- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GCe. American Society of Clinical Oncology practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3719-3736.
- 16.- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NAe. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-4057.
- 17.- Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisfosfonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003474.
- 18.- Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18;(4):CD006250.
- 19.- Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19(3):420-432.
- 20.- Filleul O. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology* 2010;136(8):1117-24.
- 21.- Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark Otavio Augusto C, Miladinovic B, Glasmacher A, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. 2010; . Accessed julio/21, 2012.
- 22.- Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27(3):165-176.



- 23.- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8580-8587.
- 24.- Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24(6):945-952.
- 25.- Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastritis E, Verrou E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5904-5909.
- 26.- The Effect of Antiresorptives on Bone Quality. [Clin Orthop Relat Res. 2011] - PubMed result Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562893>. Accessed 5/3/2011.
- 27.- Iguchi T, Miyakawa Y, Saito K, Nakabayashi C, Nakanishi M, Saya H, et al. Zoledronate-induced S phase arrest and apoptosis accompanied by DNA damage and activation of the ATM/Chk1/cdc25 pathway in human osteosarcoma cells. *Int J Oncol* 2007;31(2):285-291.
- 28.- Diel IJ, Solomayer EF, Bastert G. Treatment of metastatic bone disease in breast cancer: bisphosphonates. *Clin Breast Cancer* 2000;1(1):43-51.
- 29.- Wong R, Wiffen PJ. Bisfosfonatos para el alivio del dolor provocado por metástasis óseas. Wong R, Wiffen PJ. Bisfosfonatos para el alivio del dolor provocado por metástasis óseas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: [http://www.update-software.com\(truncado\)](http://www.update-software.com(truncado)) 2002.
- 30.- Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals of Oncol* 2009;20(1):117-120.
- 31.- Miksad RA, Lai K, Dodson TB, Woo S, Treister NS, Akinyemi O, et al. Quality of Life Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *Oncologist* 2011;16(1):121-132.
- 32.- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005;63(11):1567-1575.
- 33.- Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2008;30(9):1224-1230.



- 34.- 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):790-796.
- 35.- Joshi J, Rollón A, Coello JA, Lledó E, Lozano R, Sánchez-Moliní M, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bisfosfonatos: revisión de ocho casos. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac 2011;33(1):15-21.
- 36.- Zavras AI. The impact of bisphosphonates on oral health: lessons from the past and opportunities for the future. Ann N Y Acad Sci 2011;1218(1):55-61.
- 37.- 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 Surgery, Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, and Endod 2011;112(6):777-782.
- 38.- Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsionis M, 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, and Endod 2011;112(2):195-202.
- 39.- Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Annals of Oncology 2012;23(5):1341-1347.
- 40.- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61(9):1115-1117.
- 41.- 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(5):527-534.
- 42.- Migliotari CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc 2005;136:1658-1668.
- 43.- Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, Mustazza MC, Marino SM, Gallucci C, et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. J Craniofac Surg 2006;17(6):1080-1083.
- 44.- Ponte Fernandez N, Estefania Fresco R, Aguirre Urizar JM. Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11(5):E396-400.



- 45.- Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, et al. Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients—May 2006. *Crit Rev Oncol* 2007;62(2):148-152.
- 46.- Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga Fea. 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* 200;12(4):336-340.
- 47.- Creo T, Rollon A. Como evitar o reducir la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos. *REDOE* 2008;15(49):33.
- 48.- Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati, C.A. for the American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2008;139(12):1674-1677.
- 49.- Fusco V, Baraldi A, Loidoris A, Ciuffreda L, Galassi C, Goia F, et al. Jaw Osteonecrosis Associated with Intravenous Bisphosphonate: Is Incidence Reduced After Adoption of Dental Preventive Measures?. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(8):1775-1775.
- 50.- FDA approves Actonel (risedronate) for osteoporosis. 2009; Available at: <http://www.pslgroup.com/dg/1cd17e.htm>. Accessed 23 marzo 2010.
- 51.- Dickinson M, Prince HM, Kirsa S, Zannettino A, Gibbs SDJ, Mileschkin L, et al. Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: an overview with recommendations for prevention and treatment. *Intern Med J* 2009;39(5):304-316.
- 52.- Prevention of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Patients on Bisphosphonate Therapies - NSW Department of Health Available at: http://www.health.nsw.gov.au/policies/gl/2010/GL2010_010.html. Accessed 4/6/2011, 2011.
- 53.- Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol* 2009; 45(7):551-554.
- 54.- Mortellaro C. Management y protocollo terapeutico delle ostenecri di mascellari da bifosfonati. 2012; Available at: <http://www.sidcoinforma.it/>. Accessed 05/02, 2013.



- 55.- Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive Strategies and Clinical Implications for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients. *J Can Dent Assoc.* 2011;77:b147.
- 56.- La Verde N, Bareggi C, Garassino M, Borgonovo K, Sburlati P, Pedretti D, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with Bisphosphonates: how the knowledge of a phenomenon can change its evolution. *Support Care Cancer* 2008;16(11):1311-1315.
- 57.- Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;7;353(1):99-102; discussion 99-102.
- 58.- Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134(6):620-623.
- 59.- Woo S, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 2006;16;144(10):753-761.
- 60.- Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and Risk Factors Associated With Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated With Intravenous Bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23(6):826-836.
- 61.- Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008 ;44(9):857-869.
- 62.- Lenz J, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KKH. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates?. *J Craniomaxillofac Surg* 2005;33(6):395-403.
- 63.- 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):415-423.
- 64.- 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, Supplement 1):35-43.
- 65.- Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2012;40(4):303-309.



- 66.- Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 5;10,27(32):5356-5362.
- 67.- Migliotari CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An Emerging Oral Complication of Supportive Cancer Therapy. *Cancer* 2005;104(1):83-93.
- 68.- Bagan J, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34(2):120-123.
- 69.- Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91(7):968-971.
- 70.- Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21(7):1545.
- 71.- Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 12;65(12):2397-2410.
- 72.- Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Multiple Myeloma and Breast or Prostate Cancer on Intravenous Bisphosphonate Therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(7):1328-1331.
- 73.- Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):1172-1175.
- 74.- Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *An Oncol* 2009; 20:137-145.
- 75.- Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 2008;49(11):2156-2162.



76.- Centre for Oral Health Strategy. NSW Health. Prevention of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Patients on Bisphosphonate Therapies - NSW Department of Health. 2012; Available at: http://www.health.nsw.gov.au/policies/gl/2010/GL2010_010.html. Accessed 21/05/2013, 2013.