

FARMACÉUTICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

www.elsevier.es/fap



ORIGINAL

Osteonecrosis de maxilares relacionada con el uso de bifosfonatos

C. Casal^a, E. Someso^{b,*}, A.M. Álvarez^c, J. Fariña^d y T. Álvarez^e

^aCentro de Salud O Ventorrillo, Servicio Galego de Saúde, A Coruña, España

^bCentro de Salud de Os Mallos, Servicio Galego de Saúde, A Coruña, España

^cGerencia de Atención Primaria de A Coruña, Servicio Galego de Saúde, A Coruña, España

^dMédico Estomatólogo, Clínica Cubela Dental, A Coruña, España

^eRelaciones Institucionales Industria Farmacéutica (Sanofi-Aventis), Galicia, Asturias, España

Recibido el 9 de abril 2012; aceptado el 4 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Bifosfonatos;
Necrosis maxilar;
Efectos adversos;
Necrosis avascular

KEYWORDS

Bisphosphonates;
Necrosis of the jaw;
Side effects;
Avascular necrosis

Resumen Cada vez es mayor el número de pacientes que recibimos en nuestras consultas para suspender, de manera temporal, el tratamiento con bifosfonatos para ser sometidos a procedimientos odontológicos.

A raíz de la nota informativa “Recomendaciones para la prevención de osteonecrosis de maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos” de 2009, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, hemos intentado comprender mejor el problema.

La posibilidad de realizar períodos de “vacaciones terapéuticas” y la contraindicación de hacerlo en casos oncológicos son las conclusiones principales. Pero más allá, se plantea la buena indicación de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis, sobre la que abundan numerosos datos en la bibliografía, para establecer criterios de diagnóstico basados en el riesgo de fractura. Y cómo no, la discusión que parece abrirse actualmente con la aparición de efectos secundarios a largo plazo, y el tiempo adecuado que debe mantenerse la terapia en los casos de osteoporosis.

© 2012 SEFAP. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Osteonecrosis of the jaws related with the use of bisphosphonates

Abstract Every time there is major the number of patients that we receive in our consultations to suspend the treatment with bifosfonatos, in a temporary way, to be submitted to dental procedures.

Soon after the informative note “Recommendations for the Prevention of Osteonecrosis of the jaw associated with the treatment with bifosfonatos” of September 25, 2009, of the Spanish Agency of Medicines and Sanitary Products, we have tried to understand better the problem.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Elvira.Someso.Orosa@sergas.es (E. Someso).

The possibility of realizing periods of drug holidays and the contraindication of doing it in oncology patients are the principal conclusions. But beyond, there is a good indication of bisphosphonates in osteoporosis, on which numerous information abounds in the bibliography, existing a great effort to establish criteria of diagnosis based on the risk of fracture. And as not, the discussion that seems to be opened nowadays by the appearance of side effects in the long term and the suitable time that must be kept the therapy in the cases of osteoporosis

© 2012 SEFAP. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Objetivo

Nuestro objetivo es mejorar la comprensión de los efectos de los bifosfonatos a largo plazo, en concreto, la osteonecrosis maxilar.

Desde el año 2003¹, se han descrito numerosos casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) asociada a la administración por vía intravenosa y oral de bifosfonatos, casos que anteriormente se habían relacionado con la ulceración de la mucosa oral². Tras la nota informativa de “Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos” en 2009³, hemos profundizado en este tema, por los muchos pacientes que están en tratamiento con bifosfonatos y son atendidos en atención primaria.

En nuestra área sanitaria aumentan las derivaciones desde odontología en relación con retirar y/o sustituir el tratamiento con bifosfonatos.

Empezaremos por aclarar algunos de los conceptos básicos de esta materia.

Conceptos básicos

Unidades de remodelación ósea

Los osteoclastos y osteoblastos tienen una actividad equilibrada conformando unidades de remodelado óseo. Las células de la superficie ósea en reposo, al recibir una señal, inician la remodelación. Los precursores de los osteoclastos atraídos a la superficie comienzan la reabsorción ósea (durante unas tres semanas). A continuación, las células mononucleares limpian la superficie de reabsorción para permitir el asentamiento de las células encargadas de la formación ósea, las cuales se aplanan y forman nuevamente la superficie en reposo.

Con los años, se produce un desequilibrio a favor de la resorción ósea (pérdida de masa ósea); si aumenta el número de unidades, las pérdidas se aceleran (base de la osteoporosis).

Estructura y mecanismo de acción de los bifosfonatos

Los bifosfonatos son análogos del pirofosfato. La estructura P-O-P ha sido sustituida por P-C-P, esto confiere una alta resistencia a la hidrólisis.

El átomo de carbono está unido a dos radicales libres, R1 y R2; el R1 junto con los átomos de P son los elementos de unión a la hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$).

La unión a la hidroxiapatita es más firme cuando R1 es un radical -OH, formándose una unión más fuerte con el Ca^{2+} ; el R2 determina la potencia antirresortiva, mayor con la existencia de un átomo de nitrógeno grupo amino y con la longitud de la cadena hidrocarbonada, por ello los nuevos bifosfonatos son hasta 10.000 veces más potentes⁴.

Se depositan ávidamente en el hueso. Cuando los osteoclastos empiezan a actuar en una zona con bifosfonatos, éstos inhiben su actividad facilitando su apoptosis, (efecto antirresortivo), útil en diversas situaciones clínicas como: enfermedad de Paget, hipercalcemia tumoral, metástasis óseas, osteoporosis, osteogénesis imperfecta, etc. La propiedad antiangiogénica permite su uso en el manejo del cáncer metastásico.

El efecto antirresortivo modifica tanto la masa ósea como la tasa de fracturas. La masa ósea aumenta inicialmente porque cada unidad de remodelación activa supone la existencia de un espacio carente de hueso al disminuir estas unidades de remodelación disminuyen estos espacios. Esta disminución no se prolonga más de uno o dos años (efecto transitorio). Estabilizado el número de unidades, la masa ósea puede evolucionar de tres maneras⁵:

1. Si se mantiene el balance negativo, se reanudan las pérdidas (aunque la velocidad de pérdida de masa ósea será menor que antes del tratamiento).
2. Si el balance negativo desaparece, se mantiene la masa ósea.
3. La masa ósea puede aumentar ligeramente, lo que puede deberse a que el balance se haga positivo, o a que el hueso, por renovarse muy despacio, se hipermineralice.

También inhiben el factor de crecimiento endotelial y la formación de nuevos capilares; esto se acentuaría en una zona como los maxilares, con alta vascularización y un elevado recambio óseo.

El tratamiento prolongado con bifosfonatos puede suprimir la remodelación ósea, dando lugar a un hueso hipodinámico y avascular⁶. El mantenimiento de la acción antirresortiva es largo, esto lo evidencia la larga persistencia de niveles elevados de PTH⁶.

Se absorben mal tras su administración oral, con biodisponibilidades en ayunas que oscilan entre el 0,7-6%. La absorción se reduce en presencia de alimentos, sobre todo ricos en calcio u otros cationes polivalentes.

Tras su absorción, aproximadamente el 50% se deposita en el hueso; tras una dosis adecuada puede mantenerse en él a concentraciones antirresortivas el tiempo suficiente

para que su administración oral pueda mantenerse intermitente (se utilizan fórmulas de administración semanal o mensual, y por vía intravenosa de administración trimestral y anual).

Parte del medicamento liberado del hueso durante la remodelación puede ser captado de nuevo por la hidroxiapatita, dando lugar a una recirculación del mismo, por ello la semivida puede llegar a ser de años (para el alendronato puede llegar a 10 años).

Efectos adversos

Los principales efectos adversos son: náuseas, vómitos y erosión esofágica; oculares en forma de escleritis o uveítis; por vía intravenosa fiebre, síntomas pseudogripales y alteraciones renales^{7,8}.

En 2005, se describieron los primeros casos de fractura espontánea de fémur, y se siguen publicando casos de fracturas de diáfisis proximal del fémur o subtrocantéricas espontáneas, o tras un traumatismo mínimo⁹. En enero de 2009, la European Medicines Agency publicó un informe de evaluación: el balance beneficio/riesgo para alendronato continúa siendo favorable, indicando la notificación de 115 casos de fracturas atípicas en pacientes tratados con alendronato durante 18 meses a 10 años¹⁰. Algunos autores recomiendan detener el tratamiento después de 5 años, y no se debe considerar en pacientes que se recuperen de una fractura reciente¹¹.

En 2008 la Food and Drug Administration alertó sobre el riesgo de dolor óseo, articular y muscular intenso, a veces generalizado, que puede aparecer de días a años después de iniciar el tratamiento¹². No se conocen los factores de riesgo que predicen su aparición.

En el ensayo clínico HORIZON se observó más incidencia de fibrilación auricular grave entre los tratados con ácido zoledrónico que entre los del grupo placebo¹³. Tras este dato se revisó y se observó en un metaanálisis un incremento significativo del riesgo de fibrilación auricular grave (incidencia del 0,69% entre los no tratados y de un 1% entre los tratados con bifosfonatos)⁹.

Osteonecrosis de los maxilares

La ONM asociada a bifosfonatos fue descrita por primera vez en 2003¹, mediante notificaciones de series de casos, sobre todo con la utilización del zoledronato y pamidronato por vía intravenosa en indicaciones oncológicas. Es el resultado de la incapacidad del hueso para aumentar el recambio ante determinadas circunstancias como la masticación, la manipulación o las infecciones dentarias, que necesitan una mayor reserva funcional ósea⁸.

Definición operativa de osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos

Diferenciarla de otras patologías con exposiciones óseas implica las siguientes condiciones^{14,15}:

1. Toma actual o tratamiento previo con bifosfonatos.
2. Hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial que persiste durante más de 8 semanas.
3. No radiación mandibular.

Entidades que deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial serían las siguientes: osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis y periodontitis, caries, patología periapical y alteraciones de la articulación témporo-mandibular.

Epidemiología

La incidencia de ONM es baja; en concreto, la incidencia acumulada en pacientes oncológicos en tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa se estima en un 0,8-12% y, en el caso de la vía oral apenas hay datos, pero se estima una incidencia del 0,01-0,04%, que se ve incrementada un 0,09% hasta un 0,34% después de una extracción dentaria^{3,14}.

El riesgo de ONM está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con las exposiciones prolongadas.

El mieloma múltiple fue el diagnóstico primario más frecuente, seguido del cáncer de mama. La media de edad es de 65,5 años, encontrándose el pico de edad entre la 7.ª y 8.ª década. La relación hombre/mujer es 2/2,6, y en otras series se ha visto 2/3².

La mayoría de los autores coinciden en que la mandíbula es el hueso más afectado.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo son múltiples y no bien establecidos, podemos hablar de los siguientes.

1. Relacionados con los medicamentos^{4,16}:

- Potencia del bifosfonato. Los nitrogenados son los más potentes. El zoledronato es el más eficaz.
- Vía de administración. El Comité de expertos de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS), indica que aunque existe poca información sobre los bifosfonatos IV en osteoporosis, basándose en la dosis y frecuencia menor de uso, piensan que el riesgo de desarrollar ONM podría ser equivalente e incluso menor al de la terapia oral para la osteoporosis¹⁴.
- Dosis acumulada.
- Duración de la terapia. Relación exponencial entre el tamaño del hueso expuesto y la duración del uso.

El tiempo durante el cual el paciente toma el bifosfonato es el factor crítico¹⁷. Todos los pacientes que desarrollaron osteonecrosis tomaron el bifosfonato oral más de 3 años, en la mayoría de los casos se desarrolló después de 5 años de exposición, por lo que la incidencia y severidad aumenta linealmente con exposiciones superiores a 3 años. Este marco temporal se debería acortar en presencia de determinadas comorbilidades como el uso crónico de corticosteroides. En el caso de la vía intravenosa, se requiere una exposición media de 9,3 meses para ácido zoledrónico y de 14,1 meses para pamidronato.

2. Relacionados con factores locales:

- Cirugía dentoalveolar. Incluyendo, pero no limitando: aumento de cresta ósea, extracciones, colocación de

implantes dentales, cirugía periapical y periodontal que implique daño óseo. En estos casos, si el paciente está en tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa, la probabilidad de desarrollar ONM aumenta por 7.

- Anatomía local. Las lesiones aparecen en maxilares, y más en mandíbula. En los orales el 96,7% en mandíbula (41,2% en la región molar mandibular), en los intravenosos, el 75% en mandíbula (93,1% en la zona molar de la mandíbula) y el 25% en el maxilar superior.

Las causas de predilección por estas zonas son varias: los huesos maxilares están más relacionados con el exterior, del que sólo lo separan el ligamento periodontal y un tejido conectivo denso periodontal de $\leq 0,5$ mm. Esto hace que las vías de propagación de las infecciones de origen odontógeno y periodontal marginal sigan en muchos casos la vía ósea. La delgada mucosa de revestimiento los hace susceptibles a variados factores traumáticos (por ejemplo, prótesis desajustada) provocando úlceras y comunicación del medio bucal y el hueso. La irrigación es abundante pero de tipo terminal² (fig. 1).

Los requerimientos mecánicos de los maxilares implican un elevado recambio óseo, 10 veces superior a otros huesos. Es la zona molar, la línea milohioidea, otras prominencias óseas y los torus linguales o palatinos son las partes más afectadas¹⁷.

- Enfermedad oral concomitante. En los pacientes con historia de enfermedad inflamatoria dental (por ejemplo, abscesos periodontales y dentales) incrementan por 7 el riesgo.
3. Relacionados con factores demográficos y sistémicos¹⁴:
 - Edad.
 - Raza: caucasiana.
 - Cáncer.
 - Osteopenia/osteoporosis si acompañan al diagnóstico de cáncer.
 4. Otros factores que pueden incrementar el riesgo, aunque no están bien definidos como¹⁴ :
 - Terapia corticoidea.
 - Diabetes.
 - Tabaco.
 - Alcohol.

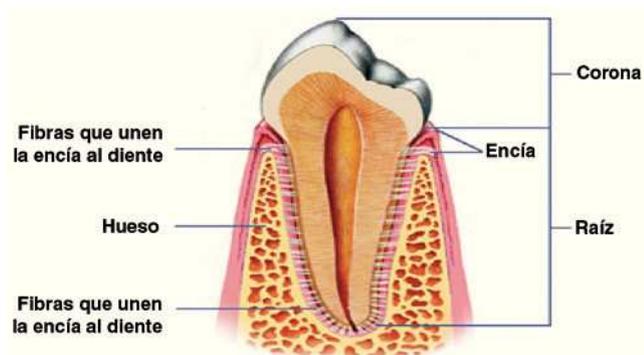


Figura 1 Esquema de un diente en sección y de sus tejidos de soporte (periodonto) en estado de salud.

- Higiene bucal deficiente.
- Agentes quimioterápicos: metotrexato, tamoxifeno.

Diagnóstico

El diagnóstico es eminentemente clínico cumpliendo los criterios de la AAOMS¹⁴.

Pruebas complementarias

Dentro de las pruebas complementarias destacamos las siguientes:

1. De imagen: radiografía ósea, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear, pueden ser inespecíficas hasta estadios muy avanzados, ayudan a evaluar la gravedad y extensión y en la planificación del tratamiento.
2. Sanguíneas: la determinación matutina sin ayuno del telopéptido C terminal se considera que tiene la mejor correlación con el recambio óseo (CTX test)¹⁷.

Ha podido establecerse una gradación de riesgo, que unida con los datos clínicos del paciente podría ayudar en decisiones terapéuticas:

- CTX test < 100 pg/ml = riesgo alto
- CTX test 100-150 pg/ml = riesgo moderado
- CTX test > 150 pg/ml = riesgo bajo

Datos recientes indican que la determinación del CTX no es predictivo del desarrollo de ONM a nivel individual, aunque sí identifica a aquéllos que se encuentran en zona de riesgo¹⁸.

Manejo de la osteonecrosis maxilar

Medidas preventivas

Pacientes que van a iniciar terapia con bifosfonatos¹⁴

Bifosfonatos IV y orales: revisión odontológica completa, extracción de todas las piezas dentales inviables o en mal estado, terminar con todos los procedimientos invasivos dentales y conseguir un buen estado periodontal.

Se debe retrasar el inicio de la terapia con bifosfonatos hasta que el lugar de la extracción tenga curada la mucosa (14-21 días).

Pacientes que ya reciben bifosfonatos¹⁴

En los pacientes oncológicos se debe mantener el tratamiento con bifosfonatos IV; mantienen una relación riesgo-beneficio positiva, dado el buen control del dolor y la reducción de otras complicaciones óseas que consiguen.

Se realizarán revisiones periódicas odontológicas y/o maxilofaciales. En piezas inviables debe extraerse la corona y tratar con endodoncia las raíces que se mantienen (las intervenciones deben ser tan conservadoras como sea posible). No pueden realizarse implantes dentales si el paciente utiliza bifosfonatos IV potentes (zolendronato, pamidronato) o si los toma con frecuencia (4 a 12 veces al año).

Estas recomendaciones no son para el uso de zolendronato IV anual en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas (los datos no parecen indicar un mayor riesgo que el uso oral¹⁵).

Los pacientes que reciben bifosfonatos orales no tienen contraindicada la cirugía dentoalveolar electiva. El umbral de riesgo lo marca la duración de la terapia (mayor a 3 años, y aún más después de 5 años). Marx et al¹⁷ proponen que se utilice el CTX para poder afinar en el cálculo del umbral de riesgo en estos casos; así, si $CTX \geq 150$ pg/ml, el riesgo con la intervención es mínimo; si $CTX < 150$ pg/ml se deberían tomar unas "vacaciones terapéuticas", con o sin fármaco alternativo de 4 a 6 meses antes de realizar el procedimiento; sobre el tiempo necesario, la AAOMS difiere y establece 3 meses previos al procedimiento; si las condiciones clínicas lo permiten, se mantendría sin fármaco al paciente hasta que se produzca la curación ósea. Si no pueden interrumpirse los bifosfonatos orales, indican que la cirugía electiva como: implantes dentales, extracciones dentales, cirugía periodontal, apicectomías y ortodoncias para recolocar piezas en adultos sólo deben recomendarse con precaución¹⁷.

Ante un procedimiento invasivo urgente como el drenaje de un absceso o la cirugía de una periodontitis aguda severa, debe pedirse el consentimiento informado aceptando un riesgo más alto para osteonecrosis.

Pacientes con osteonecrosis maxilar

El tratamiento de la ONM consiste en eliminar el dolor, controlar la infección y minimizar la progresión de la necrosis ósea. La AAOMS, para establecer una guía de tratamiento, propone las siguientes categorías:

1. Paciente de riesgo: sin hueso necrótico expuesto, asintomático y sin evidencia de infección pero tratado con bifosfonatos orales o vía IV.
2. Paciente con osteonecrosis maxilar:
 - Estadio I: hueso necrótico expuesto en pacientes que son asintomáticos y sin infección clínica (fig. 2).
 - Estadio II: Zona de tumefacción y enrojecimiento submandibular en relación con una zona de osteonecrosis en boca. (fig. 3).
 - Estadio III: hueso necrótico expuesto en pacientes con dolor y, uno o más de los siguientes: fractura patológica, fistula extraoral u osteolisis con extensión al borde exterior (fig. 4).

En cualquiera de los estadios los segmentos móviles de los sequestros óseos deben retirarse sin exponer el hueso no involucrado. Las piezas dentales sintomáticas, sin hueso necrótico expuesto, deberían extraerse, pues es improbable que su extracción exacerbe el proceso necrótico establecido. Para estas categorías, las estrategias de tratamiento recomendadas son^{14,19}:

- Estadio I: enjuagues con antisépticos (por ejemplo clorhexidrina 0,12%), seguimiento clínico trimestral, educación del paciente para un adecuado cuidado bucal, revisión de la indicación de bifosfonatos.
- Estadio II: tratamiento sintomático con antibióticos de amplio espectro (penicilina, cefalexina, clindamicina o



Figura 2 Hueso necrótico expuesto en paciente asintomático y sin infección clínica.

Fuente: <http://www.scielo.d/fbpe/img/rmc/v134n9/fig 11-02.jpg>



Figura 3 Zona de tumefacción y enrojecimiento submandibular en relación con una zona de osteonecrosis en boca.

Fuente: <http://www.annalsoflongtermcare.com/files/imagecache/normal/osteon 1.png>



Figura 4 Fistulizaciones en zona submandibular en relación con una zona de osteonecrosis en boca..

Fuente: <http://biomed.uninet.edu/2006/n3/mvcuevas/fig 1.jpg>

- la primera generación de fluoroquinolonas), enjuagues antisépticos, control del dolor y sólo desbridamiento superficial para aliviar la irritación de los tejidos blandos.
- Estadio III: como en el estadio previo, pero con un desbridamiento o resección para conseguir un mayor control de la infección y el dolor.

Conclusiones

La indicación de tratamiento en la osteoporosis debe establecerse basándose no en criterios densitométricos, sino en criterios de riesgo de fractura, tal como nos indica la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y la Organización Mundial de la Salud (herramienta FRAX)^{20,21}.

Muchos de nuestros pacientes encajan en el grupo de riesgo de desarrollar ONM, no sólo aquellos que están en tratamiento con bifosfonatos orales para la osteoporosis, sino que a nuestras consultas acuden pacientes en tratamiento con corticoides de forma crónica, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en tratamiento corticoideo, pacientes con enfermedades autoinmunes: enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Chron, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico ...) y pacientes trasplantados que utilizan inmunosupresores a veces combinados con corticoides.

Los tratamientos con bifosfonatos orales son para largos periodos de tiempo y su vida media es muy larga, por lo que debemos estar vigilantes por la posible aparición de efectos adversos. De las recomendaciones revisadas se extrae la necesidad de realizar más estudios sobre el beneficio de la interrupción temporal o definitiva de la terapia con bifosfonatos, sobre todo en aquellos pacientes de riesgo bajo, sin osteoporosis establecida (es decir, sin fractura osteoporótica previa según los criterios de la Organización Mundial de la Salud).

La eficacia de los bifosfonatos es indiscutible, pero los riesgos, aunque escasos, pueden ser graves. El conocimiento de sus efectos a largo plazo plantea un nuevo campo que puede explorarse y reafirma el imprescindible e importante papel de los sistemas de farmacovigilancia.

Conflicto de intereses

C. Casal, E. Someso, A.M. Álvarez y J. Fariña declaran la ausencia de conflicto de intereses en la elaboración del presente artículo. Teresa Álvarez Pena ha participado en la autoría del presente artículo como farmacéutica, independientemente de que su vínculo laboral sea la industria farmacéutica en calidad de asociada de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria.

Bibliografía

1. Wang J, Goodger N, Pogrel MA. Osteonecrosis of the Jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-7.
2. Escobar EA, López J, Marques MS, Chimenos E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av Odontostomatol* 2007;23:91-101.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED). Nota informativa sobre recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. Nota informativa 2009/10. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-10_bisfosfonatos
4. Rogers M, Gordon S, Benford H, Coxon F, Luckman S, Monkkonen J, et al. Cellular and Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer Suppl.* 2000;88:2961-75.
5. Florez J. *Farmacología Humana*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008.
6. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw necrosis. *Oral Diseases*. 2008;14:277-85.
7. Mallol Miron J, coordinador. MARTINDALE, Guía completa de consulta Farmacoterapéutica. 2ª ed. Barcelona: Pharma Editores, S.L.; 2006.
8. Santos C, Alegre C. Osteonecrosis maxilar, bifosfonatos y artritis reumatoide. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:37-9.
9. Anónimo. Butll Groc 2009; 22:9-12. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg223.09e.pdf>
10. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report for fosavance 19 February 2009(EMA/CHMP/188952/2009). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>
11. Schneider JP. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk. *Geriatrics*. 2009; 64:18-23.
12. FDA Information for Healthcare professionals: Biphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Bonviva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid and Zometa). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124165>
13. 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.
14. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial surgeons. Position Paper on Bisphosphonates-related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:369-76.
15. 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 Cirug Oral y Maxilofac*. 2008;30:145-56.
16. Bisphosphonates: Osteonecrosis of the jaw. *Drug Safety Update* 2009;3:2-3.
17. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonates-induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:2397-410.
18. Kunchur R, Need A, Hughes T, Gose 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;67:1167-73.
19. García F, Torres E, Pereira M, Jiménez R, Torres D, Gutiérrez JL. Osteonecrosis mandibular relacionada con el uso de bifosfonatos. Protocolo de actuación y casos clínicos. *Revista Secib On Line* 2008. Disponible en: http://www.secibonline.com/web/difusion_revista.html
20. Grupo de Expertos del PAPPs. Arribas Mir L, Alonso P, Bailen E, Coutado A, Del Cura I, Fuentes M. Actividades preventivas en la mujer. *Aten Primaria*. 2007;39 Suppl 3:123-50.
21. Kannis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385-97.