

# Actualización de medicamentos asociados a necrosis avascular de los maxilares. Perspectiva y revisión de literatura.

## *Update of medications associated with avascular necrosis of the jaws. Perspective and literature review.*

Diego Armando Ayala González,\* José Ernesto Miranda Villasana,†  
Yonatan Josué Torres Cruz,‡ Alfonso Uribe Campos§

### RESUMEN

La osteonecrosis de los maxilares está definida como la exposición de hueso necrótico en la región maxilofacial al menos por ocho semanas en pacientes que están recibiendo medicamentos antirresortivos para el tratamiento del cáncer primario o metastásico hacia el hueso, osteoporosis o enfermedad de Paget, sin historia previa de radiación. Desde el año 2003, la terminología utilizada estaba en relación con los bifosfonatos, en la actualidad ha sido introducido el término osteonecrosis de los maxilares relacionada por medicamentos (OMAM). La cirugía oral (implantología o cirugía periapical) incrementa el riesgo de OMAM, así como los desbalances concomitantes de la salud oral (inflamación dental y formación de abscesos). Las estrategias conservadoras en el tratamiento varían desde el cuidado local conservador hasta la resección quirúrgica radical del hueso necrótico. En el presente artículo se expone un análisis sistemático retrospectivo de la literatura en páginas como PubMed, ScienceDirect y Springer, Cochrane Library. Con el objetivo de resaltar el aumento de la incidencia de OMAM a nivel mundial con el uso de antirresortivos y otros medicamentos asociados en su patogenia en el Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza» del ISSSTE, UNAM, en la Ciudad de México.

**Palabras clave:** Osteonecrosis de los maxilares, bifosfonatos, antiangiogénicos, TKI, inhibidores de mTOR, sunitinib, bevacizumab.

### ABSTRACT

*Osteonecrosis of the jaws is defined as the exposure of necrotic bone in the maxillofacial region for at least 8 weeks in patients receiving antiresorptive medications for the treatment of primary or metastatic cancer towards the bone, osteoporosis, or Paget's disease, without previous history of radiation. Since 2003, the terminology used was related to bisphosphonates, the term medication-related osteonecrosis of the jaws has now been introduced. Oral surgery (implantology or periapical surgery) increases the risk of avascular necrosis, as well as concomitant imbalances in oral health (dental inflammation and abscess formation). Conservative strategies in treatment vary from conservative local care to radical surgical resection of the necrotic bone. In this article, a systematic retrospective analysis of the literature is presented on pages such as PubMed, Science Direct and Springer, Cochrane Library. And in which the objective is to highlight the increase in the incidence of medication related osteonecrosis of the jaws worldwide with the use of antiresorptive, and other associated medications in its pathogenesis at the Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza» ISSSTE, UNAM in Mexico City.*

**Keywords:** Osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, antiangiogenic therapy, TKI, mTOR inhibitor, sunitinib, bevacizumab.

### INTRODUCCIÓN

La definición más aplicada de la osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos (OMAM) es la original propuesta por la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales en el año 2014, ésta se basa en la presencia de todo lo siguiente: tratamiento previo o actual con bifosfonatos (BF) o denosumab o terapia antianangiogénica; una área de hueso expuesto necrótico en la

\* Residente de segundo año.

† Jefe y Titular.

‡ Adscrito.

Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Regional «Gral. Ignacio Zaragoza» ISSSTE, UNAM. Ciudad de México, México.

Recibido: 24 Noviembre 2019.

Aceptado para publicación: 13 Julio 2020.



región de los maxilares con al menos una fístula intraoral o extraoral que ha persistido por más de ocho semanas, sin historial de radiación o enfermedad metastásica en los maxilares.<sup>1,2</sup>

Basado en múltiples estudios, la incidencia de la OMAM por BF varía entre 0.86 y 18.6%. Y la incidencia de OMAM por denosumab (DM) su rango se encuentra entre 1 y 2%.<sup>3,4</sup>

Los primeros casos de OMAM fueron reportados por Marx 2003 y Ruggiero 2004<sup>5,6</sup> con la utilización de múltiples BF (zoledronato, pamidronato).

Existen principalmente tres clases de agentes nuevos capaces de inducir OMAM:

- Medicamentos cuyo mecanismo principal es antiangiogénico (bevacizumab, aflibercept).
- Los inhibidores de la tirosina cinasa (TKIs [*tyrosine kinase inhibitors*]) (sunitinib, sorafenib, cabozantinib).
- Los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR [*mammalian target of rapamycin*]).

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal, primer agente antiangiogénico desarrollado y administrado para múltiples tratamientos antineoplásicos (incluyendo cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer pulmonar, cáncer de mama, cáncer de ovario y glioblastoma). El primer reporte asociado con el bevacizumab fue publicado en 2008<sup>7</sup> describiendo dos casos de OMAM, un paciente con cáncer de mama y otro con un glioblastoma, ambos siendo tratados con bevacizumab sin historial de terapia con bifosfonatos.

Los medicamentos inhibidores de la tirosina cinasa (TKIs) (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, temsirolimus y everolimus) contienen pequeñas moléculas que inhiben la actividad de la tirosina cinasa por múltiples receptores como el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) 1-3, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y el receptor c-Kit, es antagonista de los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). El sunitinib es un medicamento inhibidor de la tirosina cinasa relacionado con la OMAM disponible en la literatura, considerado como agente de primera línea en el tratamiento del carcinoma metastásico renal. Y es utilizado como terapia de segunda línea para el tratamiento de los tumores estromales gastrointestinales después de una falla con la terapia con imatinib.

Otros medicamentos implicados en la formación de OMAM son los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos, como el everolimus y temsirolimus, es una

terapia relativamente nueva para el tratamiento contra el carcinoma metastásico renal, afectando la señalización mTOR que es regulada por la vía VEGF, hay dos casos en la literatura publicados de OMAM con everolimus por Giancola y Kim en 2013.<sup>8,9</sup>

Recientemente, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales revisó la definición e incluyó la exposición ósea, o la formación de fístula intra- o extraoral en paciente bajo tratamiento con antitresortivos o antiangiogénicos. Sin embargo, hay una evidencia que sugiere el desarrollo de la OMAM en pacientes sin historial de exposición con antitresortivos o antiangiogénicos (*Tabla 1*).

Recientes terapias farmacológicas usadas para el tratamiento de la artritis reumatoide han sido implicadas en el desarrollo de la OMAM.<sup>10,11</sup> Además, algunos medicamentos antirreumáticos están relacionados con efectos adversos en el metabolismo óseo, recientes investigaciones han demostrado posibles efectos negativos de estos medicamentos en la cicatrización, como glucocorticoides, metotrexato, etanercept, prednisona, adalimumab, rituximab y quimioterapéuticos o como resultado de infecciones, desórdenes de coagulación o trauma.

Los BF demuestran una acumulación preferencial en los sitios del proceso alveolar de los maxilares en donde se realizó una extracción dental resultando en un incremento del recambio óseo, inhibiendo esta acción, a diferencia del DM, los BF se unen a la hidroxiapatita expuesta y se incorpora dentro de la matriz ósea, donde es retenida por muchos años,<sup>12-14</sup> en cambio el DM no se incorpora dentro de la matriz ósea, con una vida media de 32 días como máximo.<sup>15,16</sup>

El metotrexato es un medicamento antifolato y antimetabolito comúnmente usado en el tratamiento del cáncer y la artritis reumatoide.<sup>17-19</sup> A dosis quimioterapéuticas, el metotrexato ha mostrado inhibición en la formación y mineralización ósea, y puede estar asociado con el incremento de la reabsorción ósea, mostrando un incremento en la densidad osteoclástica.

De manera importante, la prevalencia de la OMAM en pacientes que reciben tratamiento con BF y DM no es significativamente diferente, debido al mecanismo primario de ambos que es la inhibición de la función osteoclástica.<sup>20-22</sup>

En la literatura existe sólo un caso de OMAM asociada con el metotrexato, pero el paciente fue tratado previamente con BF.<sup>10</sup>

La estadificación de la enfermedad es basada en la severidad de los síntomas y su extensión clínica y radiográfica.<sup>1</sup>

La estadificación de una revisión sistemática retrospectiva y longitudinal desde 2009 hasta 2014 se muestra en la [Tabla 2](#).

Las estrategias conservadoras en el tratamiento varían desde el cuidado local conservador hasta la resección quirúrgica radical del hueso necrótico. Éstas incluyen antibióticos sistémicos, colutorios antisépticos y desbridación del tejido necrótico que no posee recubrimiento por tejido blando.

Estudios recientes en la literatura demuestran que la prevención de la enfermedad, con un minucioso examen oral, y el tratamiento antes de iniciar una terapia antirresortiva es el método más efectivo para la disminución de la incidencia de OMAM.

En el manejo conservador de los pacientes con OMAM activo, el estándar de oro o punto de referencia está enfocado en prevenir la progresión de la enfermedad

**Tabla 1: Medicamentos relacionados con el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares.**

Medicamentos asociados con la OMAM				
Medicamento	Mecanismo de acción	Vida media	Ruta	Indicación
Alendronato	Inhibición de la FPS	Al menos 10 años	Oral	Osteoporosis
Risedronato	Inhibición de la FPS	480-561 h	Oral	Osteoporosis
Ibandronato	Inhibición de la FPS	IV: 5-25 h Oral: 37-157 h	Oral IV	Osteoporosis
Pamidronato	Inhibición de la FPS	21-35 h	IV	Prevención de ERE Hipercalcemia por cáncer Enfermedad de Paget
Zoledronato	Inhibición de la FPS	157 h	IV	Osteoporosis Prevención de ERE Hipercalcemia por cáncer Enfermedad de Paget
Denosumab	Inhibición de la remodelación ósea por bloqueo de RANKL	25-28 días	SC	Osteoporosis Prevención de ERE Hipercalcemia por cáncer
Bevacizumab	Inhibición de la angiogénesis por bloqueo de la acción de VEGF	11-50 días	IV	Carcinoma colorrectal metastásico Glioblastoma Carcinoma renal metastásico
Sunitinib	Inhibición de la tirosina cinasa de VEGFR, PDGFR, FLT3, c-kit	40-60 h	Oral	Carcinoma metastásico de células renales Tumores neuroendocrinos
Sorafenib	Inhibición de la tirosina cinasa de VEGFR, PDGFR, FLT3, c-kit	25-48 h	Oral	Carcinoma hepático metastásico Carcinoma metastásico de células renales
Everolimus	Inhibición de mTOR	30 h	Oral	Trasplante de hígado y riñón Receptores hormonales positivos de cáncer de mama Carcinoma metastásico de células renales
Temsirolimus	Inhibición de mTOR	17 h	IV	Carcinoma metastásico de células renales
Cabozantinib	Inhibición de la tirosina cinasa de VEGFR, MET, RET	55 h	Oral	Carcinoma de tiroides medular metastásico

FPS = farnesil pirofosfato sintasa; IV = intravenosa; ERE = eventos relacionados con el esqueleto; RANKL = receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B ligando; VEGF = factor de crecimiento vascular endotelial; VEGFR = receptor del factor de crecimiento endotelial vascular; PDGFR = receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; FLT3 = tirosina cinasa 3 similar a FMS; mTOR = *mammalian target of rapamycin*; MET = met proto-oncogene, receptor tyrosine kinase; RET = ret proto-oncogene.

Modificada de: Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev.* 2015; 41 (5): 456.<sup>38</sup>

Tabla 2: Estadificación y plan de tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares.

Estadificación y estrategias en el tratamiento		
Estadificación. Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos		Tratamiento recomendado
Estadio 0	No hay evidencia clínica de OMAM, no hay sintomatología específica, cambios radiográficos o hallazgos clínicos	Manejo del dolor y/o antibióticos
Estadio 1	Presencia de hueso expuesto y necrótico sin sintomatología o evidencia de infección	Colutorios antibacterianos, seguimiento cada 3 meses
Estadio 2	Presencia de hueso expuesto y necrótico acompañado de dolor, eritema y/o secreción purulenta	Colutorios antibacterianos, antibióticos y analgésicos
Estadio 3	Presencia de hueso expuesto y necrótico	Desbridación Enjuagatorios antibacterianos, antibióticos, analgésicos Desbridación quirúrgica

Modificada de: Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. Cancer Treat Rev. 2015; 41 (5): 456.<sup>38</sup>

más que un proceso de remisión. Cualquier procedimiento de remover tejido blando y/o que exponga el hueso, incluyendo extracciones, por lo general son evitados con un manejo conservador. Estrategias más invasivas pueden incluir curetaje local y desbridación, o resección en bloque.<sup>23-25</sup>

Existen múltiples hipótesis en la patofisiología de la OMAM:

- 1. Inhibición de la remodelación ósea.** La actividad osteoclástica es regulada por la señalización del receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B (RANK)/RANK ligando (RANKL)/osteoprotegerina (OPG), donde un incremento en el RANKL o disminución en la OPG está alterado e incrementan la resorción ósea.
- 2. Inflamación e infección.** La extracción dental es generalmente el evento incitante más común asociados con OMAM, pero las extracciones en la población adulta son indicadas por infecciones periapicales, periodontales o inflamación. La inflamación/infección se ha pensado que juega un rol en la OMAM, ya que se desarrolla en el sitio de la extracción dental con enfermedad periodontal o infección alrededor del diente.<sup>1,26-28</sup>
- 3. Inhibición de la angiogénesis.** La angiogénesis promueve la formación de vasos sanguíneos nuevos, y la necrosis de los huesos, como en el fémur, son usualmente de etiología vascular. El hueso se vuelve necrótico sin un adecuado soporte sanguíneo, como

en los demás tejidos, incluso en procesos patológicos. Las terapias angiogénicas son ahora muy empleadas en la inhibición de la invasión tumoral y metástasis, dirigidas a moléculas de señalización vascular, como el VEGF. El ácido zoledrónico (AZ) es un agente conocido que reduce los niveles de VEGF. Recientemente, nuevas terapias antiangiogénicas, como los inhibidores de tirosina cinasa y los anticuerpos monoclonales anti-VEGF son utilizados. Por esta razón, las nuevas guías de la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) han reconocido los antiangiogénicos como contribuidores en la formación de OMAM, y es por ello que se modificó el nombre de la enfermedad. El AZ inhibe la proliferación e interfiere con la adhesión y migración de las células endoteliales humanas.

- 4. Toxicidad en el tejido blando.** Los BF, en especial los que contienen nitrógeno, inducen apoptosis y disminución de las células *in vitro* cervicales y de próstata.<sup>29-31</sup> Sin embargo, esta hipótesis ha sido menos reconocida en la patogenia, debido a la disminución de la toxicidad en los tejidos blandos reportados con el DM.
- 5. Disfunción de la inmunidad innata y adquirida.** La patogénesis en los tumores está comúnmente asociada con una disfunción del sistema inmune.<sup>32</sup> En adición, la prevalencia de la OMAM en pacientes con mieloma múltiple, quienes reciben terapia esteroidea y anti-angiogénica como parte del régimen quimioterápico, muestran un rol en la disfunción de la inmunidad en la patogénesis de la OMAM.

## DISCUSIÓN

Aghaloo<sup>32</sup> confirma que la diferenciación y la función osteoclástica juegan un rol vital en la cicatrización y remodelación ósea en todos los sitios esqueléticos, pero en la OMAM ocurre sólo en el hueso alveolar del maxilar superior o mandíbula.

Huja y Reinwald<sup>33,34</sup> han demostrado que en la dinámica del hueso alveolar existe un rango mayor en la remodelación ósea en comparación con los demás huesos del esqueleto axial o apendicular, lo cual explica la predilección de la necrosis en los maxilares.

Baud'huin<sup>35</sup> afirma que, en estadios oncológicos, las células tumorales liberan factores de crecimiento o citocinas, estimulando la liberación de osteoblastos y RANKL, causando un incremento en la resorción ósea y subsecuentemente un incremento y crecimiento en las células tumorales.

Reszka y Allen<sup>36,37</sup> concluyen que los BF tienen efecto directo en los osteoclastos para atenuar significativamente la remodelación ósea.

Saad ha reportado el único caso clínico que ha demostrado un 40% de resolución después de discontinuar el DM y un 30% después de discontinuar el ácido zoledrónico.<sup>21</sup>

## CONCLUSIÓN

En resumen, los autores creen que la OMAM es importante clínicamente, generando condiciones debilitantes y potencialmente dolorosas, que puede afectar la calidad de vida de los pacientes de manera significativa.

Además, es de vital importancia crear una mayor conciencia entre médicos (incluyendo oncólogos, patólogos, traumatólogos, ginecólogos, urólogos) odontólogos, enfermeras y en los pacientes, con el objetivo de obtener la mayor información acerca de los medicamentos relacionados con OMAM.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B et al. American Association of Oral and Maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72 (10): 1938-1956. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015; 30 (1): 3-23.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003; 98 (8): 1735-1744.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GC, Tonkin K, De Boer RH et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (35): 5132-5139.
- 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.
- 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.
- Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (24): 4037-4038.
- Giancola F, Campisi G, Lo Russo L, Muzio LL, Di Fede O. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus and bisphosphonate: a unique case report? *Ann Stomatol*. 2013; 4 (Suppl 2): 20-21. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24353782> Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860225/pdf/20b.pdf
- Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2013; 51 (8): 9-11. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.09.008>
- Alsalleh F, Keippel J, Adams L, Bavitz B. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of jaw reoccurrence after methotrexate therapy: a case report. *J Endod* [Internet]. 2014; 40 (9): 1505-1507. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2014.01.035>
- Horie N, Kawano R, Kaneko T, Shimoyama T. Methotrexate-related lymphoproliferative disorder arising in the gingiva of a patient with rheumatoid arthritis. *Aust Dent J*. 2015; 60 (3): 408-411.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*. 2000; 88 (12 Suppl): 2961-2978.
- Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD et al. Bisphosphonate action: Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest*. 1991; 88 (6): 2095-2105.
- Shinoda H, Adamek G, Felix R, Fleisch H, Schenk R, Hagan P. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 1983; 35 (1): 87-99.
- Lewiecki EM. Denosumab: an investigational drug for the management of postmenopausal osteoporosis. *Biologics*. 2008; 2 (4): 645-653.
- Lewiecki EM. Denosumab update. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21 (4): 369-373.
- Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91 (1): 30-43.
- Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (7): 1100-1104.
- King TJ, Georgiou KR, Cool JC, Scherer MA, Ang ESM, Foster BK et al. Methotrexate chemotherapy promotes osteoclast formation in the long bone of rats via increased pro-inflammatory cytokines and enhanced NF-κB activation. *Am J Pathol*. 2012; 181 (1): 121-129.
- Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012;



- 379 (9810): 39-46. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61226-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61226-9)
21. 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. *Ann Oncol*. 2012; 23 (5): 1341-1347.
22. Dranitsaris G, Hatzimichael E. Interpreting results from oncology clinical trials: A comparison of denosumab to zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012; 20 (7): 1353-1360.
23. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2009; 67 (5 suppl.): 85-95. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.006>
24. Carlson ER, Fleisher KE, Ruggiero SL. Metastatic cancer identified in osteonecrosis specimens of the jaws in patients receiving intravenous bisphosphonate medications. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2013; 71 (12): 2077-2086. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2013.05.014>
25. Spinelli G, Torresetti M, Lazzeri D, Zhang YX, Arcuri F, Agostini T et al. Microsurgical reconstruction after bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Our experience with fibula free flap. *J Craniofac Surg*. 2014; 25 (3): 788-792.
26. 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.
27. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63 (11): 1567-1575.
28. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol*. 2005; 32 (11): 1123-1128.
29. Pabst AM, Ziebart T, Ackermann M, Konerding MA, Walter C. Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: Influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay. *Clin Oral Invest*. 2014; 18 (3): 1015-1022.
30. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone*. 2007; 41 (3): 318-320.
31. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66 (5): 839-847.
32. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res*. 2011; 26 (8): 1871-1882.
33. Reinwald S, Burr D. Review of nonprimate, large animal models for osteoporosis research. *J Bone Miner Res*. 2008; 23 (9): 1353-1368.
34. Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, Li Y. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2006; 288 (12): 1243-1249.
35. Baud'huin M, Duplomb L, Ruiz Velasco C, Fortun Y, Heymann D, Padrines M. Key roles of the OPG-RANK-RANKL system in bone oncology. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007; 7 (2): 221-232.
36. Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*. 2003; 5 (1): 65-74.
37. 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 suppl.): 61-70. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.007>
38. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41 (5): 455-464.

#### Correspondencia:

##### Diego Armando Ayala González

Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial,  
Hospital Regional «Gral. Ignacio Zaragoza» ISSSTE, UNAM.  
Calz. Ignacio Zaragoza Núm. 1711,  
Col. Ejército Constitucionalista,  
09220, Ciudad de México, México.

**E-mail:** [diego.ago@outlook.com](mailto:diego.ago@outlook.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0832-4424>