

ACADEMIA DE CIENCIAS ODONTOLÓGICAS DE ESPAÑA

LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR MEDICAMENTOS

Discurso de incorporación

Excmo. Dr. D. José Vicente Bagán Sebastián

En el acto de su toma de posesión como académico
de número el 10 de octubre de 2025

Y la contestación del

Excmo. Sr. Dr. D. Pedro Bullón Fernández



ACADEMIA DE CIENCIAS ODONTOLÓGICAS DE ESPAÑA

LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR MEDICAMENTOS

Discurso de incorporación

Excmo. Sr. Dr. D. José Vicente Bagán Sebastián

En el acto de su toma de posesión como académico
de número el 10 de octubre de 2025

Y la contestación del

Excmo. Sr. Dr. D. Pedro Bullón Fernández



ISBN: 0000000
IMPRESO EN ESPAÑA

**LA OSTEONECROSIS
DE LOS MAXILARES POR
MEDICAMENTOS**

Excelentísimo Sr. presidente de la Academia de Ciencias Odontológicas de España, Excelentísimos Sres. académicos, queridas autoridades, profesores/as compañeros, amigos, familiares, señoras y señores:

Comparezco hoy ante ustedes con profunda emoción y sincera humildad, al recibir el honor de formar parte como académico de número de esta noble institución, la Academia de Ciencias Odontológicas de España.

Mi primer sentimiento es de gratitud. Gratitud por esta distinción que me sobrecoge por su significado y gratitud por permitirme compartir este espacio con tantos ilustres profesionales que han honrado y dignificado nuestra profesión desde el rigor, la ciencia y el compromiso social.

Quisiera empezar mostrando mi sincero agradecimiento al presidente de esta Academia, Prof. Antonio Bascones Martínez, por su apoyo imprescindible para que hoy yo pueda estar aquí tras su propuesta, que me consta defendió e hizo como suya. Muchas gracias, Antonio.

Asumo esta responsabilidad con la conciencia de lo que representa: una deuda de fidelidad con la Odontología, con la Universidad, con mis maestros, con mis colegas y, sobre todo, con mis pacientes.

Ser académico de número no es un destino alcanzado, sino un nuevo comienzo, un renovado compromiso con el conocimiento, con la ética, con el servicio a la sociedad y con la transmisión de lo que uno ha recibido.

Desde que inicié mis estudios en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, supe que la ciencia médica y la palabra compartida serían el eje de mi vida profesional. A lo largo de más de cuatro décadas he tenido el privilegio de desarrollarme en un ámbito —la Medicina Oral— que exige tanto del conocimiento científico como de la sensibilidad clínica.

La boca, como territorio anatómico, es también expresión del cuerpo, espejo de la salud general, y a menudo escenario del sufrimiento silencioso de nuestros pacientes.

La Medicina Oral me ha enseñado a mirar más allá de la cavidad bucal, a reconocer en cada úlcera, en cada lesión mucosa, no solo un signo clínico, sino una historia humana que nos interpela como profesionales y como personas. En este sentido, siempre he creído que el diagnóstico es, en su esencia, un acto ético: implica escuchar, interpretar y acompañar.

Si algo ha marcado mi vocación ha sido, sin duda, la universidad. En primer lugar, como profesor titular en 1984 y luego desde 1990, como catedrático de Medicina Oral en la Universitat de València. He vivido la docencia no como una obligación académica, sino como una forma de devolver lo recibido. La enseñanza es una siembra silenciosa. Uno no siempre ve los frutos, pero confía en que germinen en algún momento.

He tenido el honor de formar a muchos estudiantes que hoy desarrollan su labor con excelencia en las universidades y clínicas de diferentes partes de España y del extranjero. A ellos -mis alumnos- les debo también parte de lo que hoy soy. Porque enseñar es aprender. Y enseñar en Medicina Oral implica estar en constante revisión, en continua actualización, con una exigencia que va más allá de los libros.

La investigación ha sido para mí una vocación paralela e inseparable de la clínica. He procurado que todo aquello que la experiencia clínica me mostraba pudiera trasladarse a una reflexión científica. Así nacieron muchos de los trabajos que junto a otros compañeros/as he tenido la fortuna de publicar.

El conocimiento no es propiedad de nadie, sino herencia colectiva. Por ello, desde mis primeros trabajos en Medicina Oral, hasta los más recientes sobre cáncer oral o lesiones potencialmente malignas, he querido contribuir modestamente al saber común de nuestra disciplina.

Deseo expresar aquí mi reconocimiento a los muchos investigadores, colaboradores y colegas con los que he compartido estos años de trabajo. Sin ellos, sin su generosidad y talento, ninguno de los logros alcanzados habría sido posible.

El avance de la Odontología española se debe, en gran parte, a una red de profesionales comprometidos con el rigor científico y con la vocación universitaria.

Deseo expresar mi profundo agradecimiento al Prof. Pedro Bullón Fernández que tuvo la gentileza de aceptar contestar a este mi discurso. Líder en Periodoncia, cuya labor investigadora ha abierto caminos fundamentales en la comprensión de la enfermedad periodontal y su conexión con la salud sistémica. Persona a la que respecto, aprecio y admiro mucho por sus valores profesionales universitarios y personales; así como por su contante ayuda que me da como director asociado de las revistas que dirijo, actuando sin descanso, desde hace años, revisando artículos como director asociado de ambas.

A lo largo de mi trayectoria he tenido la dicha de coincidir con figuras que han sido auténticos referentes en la Odontología internacional y española. Debo destacar de forma especial por lo que me ayudaron, en primer lugar, al profesor Crispian Scully, lamentablemente ya fallecido, persona y profesional excepcional e irreplicable para los que tuvimos la suerte de compartir con él muchos momentos y publicaciones. El profesor Isaïc van de Waal destacado profesional y persona entrañable con un gran conocimiento de lo que es la Medicina y Patología Oral al más alto nivel.

En Latinoamérica, mi recuerdo siempre será para los profesores Adalberto Mosqueda, Wilson Delgado y Román Carlos, el último lamentablemente ya fallecido. Ellos son y serán ejemplo de conocimiento, valía, honestidad y siempre colaboración con todos nosotros.

En España, son tantos los compañeros que sería muy injusto por mi parte nombrar a unos y dejar a otros que siempre han estado para lo que he precisado, me he beneficiado de su

ayuda y colaboración. Quiero resaltar, por mi proximidad a ellos y dentro de la Medicina Bucal, a los profesores Aguirre, López Jornet, González Moles, Andrés Blanco y muchos otros dentro de esta rama del conocimiento.

En Cirugía Bucal y por la gran ayuda que siempre me han dado con la revista Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal debo mostrar mi público agradecimiento a los profesores Cosme Gay Escoda, así como al Prof. José Luis Gutiérrez Pérez, al Prof. Daniel Torres y al Prof. Abel García García. Todos ellos modelo de excelencia científica y capacidad gestora, con quien he compartido muchas mesas debate y congresos, y cuyo impulso editorial ha sido determinante en la consolidación de la literatura odontológica española.

A mis compañeros/as de la Universidad de Valencia en Medicina Bucal, Profa. Yolanda Jiménez, a mi hija y todo el equipo que formamos esta unidad de la que me siento tan orgulloso.

A mis alumnos, que han sido motor de mejora constante. A mi familia, a mi esposa Carmen, a mis tres hijos y cinco nietos, por su paciencia, por su amor incondicional y por entender que la vocación profesional conlleva innumerables sacrificios personales.

Y a mis pacientes, que me han enseñado más de lo que yo he podido probablemente ayudarles. Porque cada diagnóstico ha sido un desafío. Cada conversación, una lección. Y cada mirada agradecida, una razón para seguir.

Todos ellos, junto a muchos otros que hoy nos acompañan o nos miran desde la memoria, han contribuido a dignificar una profesión que, durante demasiado tiempo, estuvo ciertamente relegada en el contexto sanitario español.

Vivimos en un momento de grandes avances. La inteligencia artificial, la planificación digital, la bioimpresión, los nuevos biomateriales y la microscopía aplicada al tratamiento odontológico. La Odontología del siglo XXI se mueve a una velocidad vertiginosa. Pero *“el conocimiento nos hace responsables.”* No basta con estar al día. Es necesario preguntarse: ¿Para qué utilizamos la tecnología? ¿A quién beneficia? ¿Con qué ética la aplicamos?

El conocimiento siempre se adquiere tras un periodo de esfuerzo, dedicación y al mismo tiempo acompañado del interés por descubrir y adquirir nuevas perspectivas que acaban modelando nuestras mentes y nos permiten luego poder aplicarlos en nuestra actividad profesional.

La Odontología ha evolucionado mucho en los últimos años, pero lo que nunca cambia es el vínculo humano que establecemos con cada paciente.

Eso lo he podido comprobar y transmitir desde que obtuve la Catedra en la Universitat de València ya hace muchos años, en 1990. Son 35 años de contacto y relación constante con el alumnado y los pacientes como catedrático de Universidad; así como

tras los casi 31 años que fui jefe del Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia.

A lo largo de vuestra vida profesional, encontraremos muchas certezas, pero también muchas preguntas. Habrá días en los que dudaremos. En esos momentos, volvamos a la razón profunda que nos trajo aquí: la vocación.

Siempre hay que procurar perseguir que diariamente encontremos un motivo para seguir adelante y abrir nuevas fronteras en el conocimiento aplicado a la Odontología. No permitamos nunca que el desarrollo de vuestra actividad profesional nos lleve a la monotonía y a la falta de estímulo.

Debemos buscar siempre el modo de establecer iniciativas para hacer algo nuevo que mejore lo ya existente, algo que, aunque sea pequeño, nos haga finalizar el día sintiéndonos realizados, pero siempre desde la ética más estricta. No permitamos nunca que nos falte esa inquietud por introducirnos en campos nuevos.

Los pacientes a los que tenemos que tratar son el auténtico sentido y motivo real de nuestra profesión. Para ellos y por ellos se dirigirán todos esos esfuerzos para conseguir que sus dolencias y necesidades médicas y odontológicas se traten y atiendan sin olvidar nunca que delante tenemos una persona. Un ser humano al que hay que escuchar, entender sus necesidades y siempre tratarlo como nos gustaría nos trataran a nosotros.

Nunca permitamos que la tecnología, tan importante y necesaria en nuestros días, anule la atención personalizada que cada paciente se merece.

Cada persona es un mundo diferente y siempre hay que buscar esa sinergia imprescindible en la relación odontólogo-paciente.

Que la excelencia no se quede en lo técnico.

Que el éxito no se mida solo en cifras.

Que el reconocimiento venga del servicio, del respeto, del trabajo bien hecho, del alivio que ofrecemos a quien sufre y nos necesita, como pacientes.

Que allá donde desempeñemos nuestra profesión intentemos dejar una huella no solo por lo que se puede saber, sino por cómo nos comportamos con las personas que tenemos delante y como somos dentro de la gran palabra en mayúsculas que es la ÉTICA, algo que NUNCA debe faltar en nuestras vidas y que, lamentablemente, en muchos momentos de la vida diaria y en la sociedad actual nos preguntamos: ¿Dónde está esa ética que debe siempre resplandecer en el comportamiento de cada persona?

La Odontología contemporánea no puede entenderse aislada de la Medicina. Durante años hemos reclamado —y seguimos haciéndolo— una integración real y efectiva de nuestra profesión en el sistema sanitario público. La salud bucodental no es una dimensión secundaria de la salud, sino parte esencial del bienestar físico, psicológico y social de la persona.

Desde la Medicina Oral he podido comprobar cómo muchas enfermedades sistémicas se manifiestan en la cavidad bucal, y cómo la prevención, el diagnóstico precoz y el abordaje integral requieren de una visión médica del odontólogo. Es esta dimensión la que confiere a nuestra especialidad un papel clave en los equipos multidisciplinares de salud.

Pero no podemos olvidar que nuestra labor es también profundamente humana. El paciente no es un caso clínico, sino una historia personal, una necesidad de escucha. Esa ha sido siempre mi convicción y mi guía en la clínica.

La Academia Española de Odontología cumple una función insustituible: preservar la memoria de nuestra profesión, pero también proyectarla hacia el futuro. Somos depositarios de una herencia científica, pero también somos generadores de conocimiento. En este sentido, la Academia debe seguir siendo espacio de reflexión, de pensamiento, de diálogo interdisciplinar. Lugar donde confluyen la ciencia, la ética y la historia.

Como académico, será mi obligación y así me comprometo a aportar mi experiencia, mayor o menor, en los campos de la Medicina Oral, la investigación clínica, la docencia y la gestión sanitaria hospitalaria y universitaria, con la voluntad de sumar, aprender y compartir. Mi compromiso será el del trabajo silencioso, la participación y el respeto profundo a esta corporación.

El ingreso en esta Academia de Ciencias Odontológicas marca hoy un hito en mi vida profesional. Ya fue un hito para mí cuando en el año 2018 fui elegido por votación de los representantes de todas las especialidades médicas, académico de número de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana ocupando desde entonces el sillón 37 en dicha Real Institución.

Asumo, mi incorporación a esta academia, no como un reconocimiento personal, sino como un tributo colectivo a tantos que han hecho posible mi trayectoria. Lo acepto con respeto, pero también con la ilusión del que sabe que aún queda mucho por hacer.

LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR MEDICAMENTOS

Debo continuar tras estas palabras de agradecimiento con el tema de mi presentación en la Academia de Ciencias Odontológicas en la sección de Estomatología Médico-Quirúrgica con el tema de Osteonecrosis de los maxilares por fármacos o medicamentos. Trataré de hacer una breve descripción y recorrido por lo que se entiende hoy por esta entidad tan inquietante y de actualidad en las consultas dentales.

Comenzaremos y hablaremos primero de forma muy concreta de la historia y antecedentes de la osteonecrosis de los maxilares.

Los primeros informes de osteonecrosis de los maxilares se presentaron tras el tratamiento con bisfosfonatos en pacientes oncológicos, surgiendo a principios de la década de 2000:

Fue Marx en 2003⁽¹⁾ el primero en describir esta afección en una serie de casos, identificando la osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos en pacientes con cáncer metastásicos tratados con bisfosfonatos intravenosos.

Poco después, Ruggiero et al. en 2004⁽²⁾ publicaron una serie de casos más amplia y propusieron criterios diagnósticos para lo que inicialmente se denominó osteonecrosis de los maxilares relacionada con los bisfosfonatos (BRONJ).

En 2006, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) publicó su primer documento en el que se describían los criterios diagnósticos, la estadificación y las estrategias de tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por fármacos⁽³⁾.

Este documento se revisó posteriormente en 2009, incorporando la experiencia clínica actualizada siguiendo las directrices de la AAOMS con estrategias de tratamiento y criterios de estadificación ampliados⁽⁴⁾.

Con el tiempo, se comprobó que no solo eran los bisfosfonatos los que provocaban estas osteonecrosis por medicamentos, sino que se pudo asociar a otros fármacos, algunos antirresortivos como el denosumab y otros antiangiogénicos como el bevacizumab. Esto ocurrió entre los años 2010-2014.

El creciente número de casos de osteonecrosis llevó a una definición más amplia de la enfermedad. En consecuencia, en 2014, la AAOMS revisó la terminología de la osteonecrosis y la cambió a osteonecrosis de los maxilares relacionada con fármacos o medicación (MRONJ) para reflejar este ámbito más amplio.

Ruggiero et al. (2014) lideraron dicha actualización, manteniendo los criterios diagnósticos originales, pero ampliando la lista de fármacos implicados⁽⁵⁾. Sin embargo, y tal como hemos señalado, poco a poco se han ido describiendo un mayor número de fármacos que pudiesen producir osteonecrosis de los maxilares.

En el libro de nuestra presentación se incluye una lista de fármacos específicos que, según la literatura médica, se han asociado con la osteonecrosis de los maxilares relacionada con los fármacos (MRONJ). (Tabla 1)⁽⁶⁻¹¹⁾.

Clase de fármaco	Mecanismo de acción	Agentes comunes	Indicaciones clínicas	Nivel de riesgo de ONJ
Bisfosfonatos	Inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos	Ácido zoledrónico, pamidronato, alendronato, ibandronato	Osteoporosis, metástasis óseas, enfermedad de Paget	Alto (IV) / Moderado (oral)
Denosumab	Inhibidor del RANKL; previene la activación de los osteoclastos	Denosumab (Prolia®, Xgeva®)	Osteoporosis, metástasis óseas en el cáncer	Alta en cáncer
Antiangiogénicos	Inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Bevacizumab, sunitinib, sorafenib, aflibercept	Tumores sólidos (por ejemplo, cáncer renal, de mama, colorrectal)	Moderados
Inhibidores de mTOR	Inhiben la vía mTOR; afectan a la cicatrización ósea	Everolimus, temsirolimus	Carcinoma de células renales, cáncer de mama, trasplante de órganos	Bajo-moderado
Inmunoterapias	Mejoran la respuesta inmunitaria contra los tumores	Nivolumab, pembrolizumab (en regímenes combinados)	Varios tipos de cáncer (melanoma, pulmón, etc.)	Evidencia emergente
Corticosteroides	Suprime las funciones inmunitarias y de remodelación ósea	Prednisona, dexametasona	Tratamiento contra el cáncer, enfermedades autoinmunes	Factor de riesgo (terapia combinada)

Tabla 1. Fármacos que producen osteonecrosis de los maxilares por medicamentos.

ONJ: Osteonecrosis de los maxilares.

Los bisfosfonatos, tanto los intravenosos (por ejemplo, ácido zoledrónico o el pamidronato), así como los de administración oral (por ejemplo, alendronato, risedronato, ibandronato y etidronato) se han asociado frecuentemente con la osteonecrosis en pacientes con cáncer, osteoporosis y enfermedad de Paget. Los bisfosfonatos intravenosos confieren un mayor riesgo (incidencia de hasta alrededor del 1-10% en pacientes con cáncer) en comparación con la terapia oral (normalmente $\leq 0,2\%$).

El denosumab (un inhibidor del RANKL) es un agente biológico antirresortivo que también causa MRONJ, con perfiles de riesgo similares a los bisfosfonatos intravenosos en algunos entornos.

Los agentes antiangiogénicos en las terapias contra el cáncer que inhiben la formación de vasos sanguíneos, como el bevacizumab, el aflibercept y el sunitinib, se han asociado con la MRONJ, especialmente cuando se utilizan simultáneamente con antirresortivos.

También se han descrito con inhibidores de mTOR y otras terapias dirigidas: fármacos como el everolimus, el sirolimus y otros utilizados en Oncología o Reumatología, probablemente a través de sus efectos sobre el recambio óseo y la vascularización.

También se han notificado otros muchos fármacos que han producido osteonecrosis de los maxilares. A partir de una revisión basada en el FAERS (Drug Administration Adverse Event Reporting System) que abarca el periodo 2010-2021⁽¹²⁾ y que por su extensión y limitación en el tiempo de exposición me he permitido solo describirlos en esta memoria de incorporación a la Academia de Ciencias Odontológicas.

- Agentes inmunomoduladores u oncológicos:

- Lenalidomida.
- Pomalidomida.
- Palbociclib.
- Imatinib.
- Nivolumab.
- Cabozantinib.
- Radio-223.

- Quimioterapia o agentes adyuvantes:

- Docetaxel.
- Paclitaxel.
- Letrozol (un inhibidor de la aromatasas).
- Metotrexato.

- Glucocorticoides:

- Prednisolona.
- Dexametasona.

- Otras asociaciones más raras:
 - Teriparatida (aunque normalmente se considera terapéutica, algunos casos descritos describen una resolución o aparición paradójica de ONJ).
 - Simvastatina: un caso aislado inusual.
- OSIMERTINIB: un caso clínico y una revisión bibliográfica que sugieren una posible osteonecrosis mandibular.
- Bosutinib: paciente con leucemia mieloide crónica y ONJ mandibular.

Si analizamos los **factores de riesgo** que aumentan el riesgo de la **MRONJ** estos son^(5,12):

- Tipo de medicamento antirresortivo o antiangiogénico:
 - Bisfosfonatos intravenosos de alta potencia (por ejemplo, zoledronato).
 - Denosumab a altas dosis.
 - Agentes antiangiogénicos (p. e.: bevacizumab, sunitinib).
- Duración del tratamiento:
 - Más de 3 años, aumenta significativamente el riesgo.
- Vía de administración:
 - Intravenosa > subcutánea > oral.
- Cirugía dentoalveolar:
 - Extracciones dentales, implantes u otros procedimientos invasivos.
 - Mala higiene bucal y enfermedades dentales preexistentes como abscesos dentales y enfermedad periodontal avanzada.
- Prótesis dentales mal ajustadas:
 - Especialmente en pacientes con mucosa muy fina.
 - Torus mandibulares.
- Medicamentos concomitantes:
 - Corticosteroides, agentes quimioterapéuticos, inmunosupresores.
- Afecciones sistémicas:
 - Cáncer (especialmente metastásico) y tratamientos quimioterápicos, osteoporosis, diabetes mellitus, anemia.

- Tabaquismo y consumo de alcohol.
- Edad y sexo:
 - La edad avanzada y el sexo femenino se asocian con un mayor riesgo.

Si estudiamos la **incidencia** de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ), recalcaremos la distinción que hay que hacer según sean pacientes oncológicos o bien los que habitualmente solo se tratan por la osteoporosis.

En los pacientes con *cáncer* (terapia de dosis alta):

- En un metaanálisis en los pacientes con cáncer, los bisfosfonatos IV provocaron MRONJ entre ~1% y 12%, dependiendo de la dosis/duración⁽¹⁴⁾.
- Se considera que el denosumab conllevaba un riesgo mayor que los bisfosfonatos en cáncer. Así, por ejemplo, los pacientes con cáncer de próstata tuvieron ~5,0% de MRONJ con denosumab y ~3,0% con ácido zoledrónico.
- Si comparamos los bisfosfonatos con denosumab en los pacientes con cáncer encontramos un metaanálisis reciente del 2025: la incidencia fue del 2,8% con bisfosfonatos solos (IC del 95 %: 0,7-4,8%), del 11,6% con denosumab solo (8,0-15,3%) y del 16,3% cuando se administraron bisfosfonatos seguidos de denosumab⁽¹⁶⁾.

En el caso de los pacientes con *osteoporosis* y que tendrán una terapia con dosis bajas de estos fármacos antirresortivos:

- El riesgo es muy bajo: se estima que es inferior al 0,001% y al 0,2% (0,001-0,01%) tras varios años de uso oral de bisfosfonatos⁽¹⁴⁾.
- Se estudiaron en Japón en 2022⁽¹⁷⁾, 2.819.310 pacientes que utilizaron fármacos antirresortivos durante el periodo de estudio. De estos pacientes, 2.664.104 (94,5%) padecían osteoporosis y 155.206 padecían cáncer. Entre los pacientes con osteoporosis, 1.603 (0,06%) desarrollaron MRONJ; la tasa de incidencia fue de 22,9 por cada 100.000 personas-año. Entre los pacientes con cáncer, 2.274 (1,47%) desarrollaron MRONJ; la tasa de incidencia fue de 1.231,7 por cada 100.000 personas-año. La aparición de MRONJ se asoció con malas condiciones bucales (incluida la extracción dental⁽¹⁸⁾), la edad, el sexo masculino, el tipo de fármaco, el uso concomitante de otros fármacos, las comorbilidades, el tipo de cáncer y la ubicación geográfica.
- Las malas condiciones bucodentales se relacionaron más estrechamente con el desarrollo de MRONJ que otros factores. Estos hallazgos sugieren que mejorar la higiene bucodental deficiente es esencial para prevenir la MRONJ.

Si abordamos la **patogénesis** de la osteonecrosis de los maxilares por medicamentos, como de forma muy clara presentan Lorenzo-Pouso y col.⁽¹¹⁾ en la revisión sobre la

patogenia de la MRONJ, esta osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos aún no ha sido completamente esclarecida.

Se han planteado múltiples hipótesis al respecto, y en conjunto, las investigaciones sugieren una etiología multifactorial, donde la infección, la inflamación y los traumatismos en los tejidos óseos o blandos desempeñan un papel clave, agravados por una remodelación ósea anómala, una resorción ósea excesivamente inhibida o la supresión de la angiogénesis. Además, se han considerado y parcialmente investigado otras hipótesis que intentan integrar todos estos elementos.

1. Infección, inflamación y traumatismo

Los procedimientos dentales invasivos (PDI) y la enfermedad periodontal (EP) se han propuesto como factores predisponentes de la MRONJ. Se consideran PDI aquellos tratamientos capaces de generar sangrado e introducir microorganismos orales en la circulación, como las extracciones, el raspado y alisado radicular, la colocación de implantes y cualquier cirugía oral. Tanto los PDI como la EP pueden inducir bacteriemias transitorias que provocan una disrupción inmunitaria con potencial inflamatorio sistémico. En este contexto, el análisis por microscopía electrónica de barrido de las lesiones de MRONJ ha evidenciado la presencia de biopelículas microbianas en el hueso necrótico, destacando la frecuente implicación de la bacteria *Actinomyces*.

La relevancia de la infección bacteriana se ve respaldada por la disminución de casos tras mejoras en la higiene oral de los pacientes. Diversos modelos animales han confirmado que la inflamación o las infecciones bacterianas, junto con el uso de medicamentos antirresortivos, pueden ser suficientes para inducir la MRONJ, incluso sin necesidad de necrosis ósea preexistente. Algunas bacterias implicadas en esta disbiosis producen lipopolisacáridos que estimulan la producción de citoquinas o directamente regulan la expresión de RANKL, lo que influye en la actividad de los osteoclastos y promueve la liberación de proteínas osteolíticas como H⁺-ATPasa, V-ATPasa y el canal de cloro 7, alterando así la homeostasis ósea mediante procesos de acidificación.

En esta línea, Otto et al. (2015) plantearon que el cambio localizado del pH originado por infecciones dentoalveolares o PDI podría ser el evento inicial en el desarrollo de la MRONJ. Posteriormente, este grupo demostró *in vitro* que los bisfosfonatos en un ambiente ácido reducen la viabilidad y funcionalidad de las células madre mesenquimales inmortalizadas. De forma complementaria, Dayisoylu et al.⁽¹⁹⁾ mostraron mediante un estudio *in vivo* que un entorno alcalino puede prevenir la aparición de la enfermedad. Además, estudios en ratones sugieren que la microbiota oral resistente puede tener un efecto protector frente a la MRONJ⁽²⁰⁾.

Por otro lado, la alteración del sistema inmunitario del huésped tiene una importancia comparable a la propia infección. Las células inmunes, incluidos los macrófagos, participan activamente en la cicatrización. Se ha postulado que los macrófagos se unen

preferentemente a los bisfosfonatos antes que los osteoclastos, lo que afecta su viabilidad y morfología *in vitro*. Esto cobra sentido si se considera la baja afinidad entre bisfosfonatos y osteoclastos, así como la elevada concentración de estos fármacos en la mandíbula en comparación con el resto del esqueleto.

2. Supresión o alteración de la remodelación ósea

Los bisfosfonatos y otros agentes antirresortivos bloquean la diferenciación osteoclástica e inducen apoptosis. La capacidad de remodelación ósea es esencial para resistir infecciones y reparar microfracturas⁽²¹⁾. El entorno maxilar, por sus características anatómicas (mucosa delgada y contacto con el medio externo a través del ligamento periodontal), favorece la aparición de MRONJ. Los bisfosfonatos también parecen afectar negativamente a las células madre mesenquimales bucales, especialmente aquellas del ligamento periodontal, al inducir apoptosis de forma dosis-dependiente⁽²²⁾.

Con el objetivo de minimizar el riesgo de MRONJ durante extracciones o cirugías orales, se recomienda suspender temporalmente los antirresortivos, lo que ha dado lugar al concepto de “vacaciones farmacológicas”. Aunque no existen estudios clínicos en humanos que lo avalen, investigaciones en animales han mostrado resultados prometedores con bisfosfonatos y denosumab. Otras estrategias incluyen el uso de hormona paratiroidea o sus análogos, así como asegurar niveles adecuados de vitamina D⁽⁵⁾.

3. Inhibición de la angiogénesis

El hueso sin irrigación sanguínea adecuada tiende a necrosarse. Los bisfosfonatos pueden interferir en la formación de vasos sanguíneos, lo que contribuye al retraso en la cicatrización de la mucosa y a la patogenia de la MRONJ⁽²³⁾. Agentes antiangiogénicos como los anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y los inhibidores de tirosina quinasa también se han asociado con necrosis mandibular.

El ácido zoledrónico parece alterar la angiogénesis a través de su efecto sobre los macrófagos productores de la metaloproteasa de matriz 9 (MMP9), enzima también relevante en enfermedades periodontales. Existe la posibilidad de que los bisfosfonatos inhiban la proliferación y supervivencia de células endoteliales mediante inducción de apoptosis; aunque la evidencia aún es limitada, estudios moleculares han contribuido a esclarecer estos mecanismos⁽²⁴⁾.

En cuanto al denosumab, este anticuerpo monoclonal no muestra toxicidad sobre tejidos blandos y, por lo tanto, no se ha establecido una relación directa con la angiogénesis en el contexto de MRONJ. Sin embargo, los pacientes que han recibido bisfosfonatos en el pasado o denosumab en los últimos nueve meses son clasificados en grupos de riesgo, como si continuaran con el tratamiento⁽²⁵⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES RELACIONADA CON FÁRMACOS (MRONJ)

Los hallazgos clínicos más frecuentes son los siguientes^(26, 28):

- *Hueso necrótico expuesto* en la cavidad bucal o a través de una fístula intraoral o extraoral que persiste durante más de 8 semanas.
- *Dolor*, a menudo localizado en la mandíbula o en los tejidos blandos circundantes, a veces, leve incluso con hueso expuesto.
- *Ulceración de la mucosa* sobre el hueso necrótico, sin cicatrización.
- *Hinchazón y eritema* de la encía o la mucosa circundante, indicativos de inflamación e infección.
- *Supuración o secreción purulenta*, reflejo de una infección secundaria.
- *Alveolos que no cicatrizan*, a menudo, evidentes en antecedentes de extracción dental reciente o traumatismo.
- *Dientes con movilidad* debido a la destrucción ósea subyacente.
- *Parestesia o entumecimiento* de la mandíbula o el labio inferior («síndrome del mentón entumecido») asociado a la afectación de los nervios.
- *Trismus* o apertura limitada de la boca causada por inflamación o infección secundaria.
- *Halitosis*, a menudo, con colonización fúngica o bacteriana en el hueso expuesto.

DIAGNÓSTICO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR FÁRMACOS

Como hemos señalado anteriormente, los criterios diagnósticos de la AAOMS 2022⁽⁶⁾ son la presencia de los siguientes criterios clínicos:

1. *Exposición ósea en el maxilar o mandíbula* o una fístula que pone el hueso en contacto con el medio oral por más de 8 semanas.
2. *Historia actual o previa* de tratamiento con medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos.
3. *Ausencia de radioterapia previa* en los maxilares o metástasis óseas en esa zona.

Por lo tanto, para hacer el diagnóstico nos basamos en:

1. Exploración clínica

- Presencia de hueso expuesto, dolor, infección local, movilidad dentaria, secreción purulenta, fístulas.

2. Radiografía panorámica

- Osteólisis, engrosamiento del ligamento periodontal, esclerosis del hueso alveolar.

3. TC Cone Beam (CBCT)

- Mejor visualización de secuestros óseos y límites de la lesión. Además, podemos observar mejor el grado de esclerosis típica en la MRONJ.

Sin embargo, de todo lo anterior la clínica, la radiografía panorámica y la TC son las que rutinariamente se utilizan como pruebas complementarias.

Los hallazgos van a estar en función del estadio en el que nos encontremos. Los hallazgos más frecuentes son los siguientes^(6,29):

1. Osteólisis

- Áreas de pérdida ósea o radiotransparencia, a menudo, irregulares y mal definidas.
- Refleja la destrucción ósea secundaria a la necrosis.

2. Erosión cortical

- Adelgazamiento, discontinuidad o pérdida completa de los márgenes corticales.

3. Esclerosis

- Áreas difusas o localizadas de aumento de la densidad ósea.
- Puede reflejar hueso reactivo o necrosis temprana.

4. Formación de secuestros

- Segmentos desprendidos de hueso necrótico.
- Aparecen como fragmentos densos y bien definidos dentro de áreas radiotransparentes.

5. Engrosamiento de la lámina dura

- Común en las primeras etapas, especialmente alrededor de los dientes en las áreas afectadas.

6. Ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal

- Sugiere un metabolismo óseo comprometido o inflamación temprana.

7. Fracturas patológicas

- Se observan en estadios avanzados, especialmente con afectación mandibular.

8. *Reacción perióstica*

- Formación irregular de hueso nuevo a lo largo de las superficies corticales, a menudo, con aspecto de piel de cebolla.

9. Afectación de los senos

- En las lesiones maxilares puede producirse opacificación o engrosamiento de la mucosa del seno maxilar.

10. Límites mal definidos

- Las lesiones suelen carecer de una demarcación clara entre el hueso sano y el necrótico.

Las modalidades de imagen relevantes para la MRONJ son:

- *Radiografía panorámica (ortopantomografía)*. Primera línea, pero puede pasar por alto cambios tempranos o sutiles.
- *CBCT*. Ofrece una resolución espacial superior, especialmente para los cambios óseos corticales y trabeculares.
- *TC multidetector (MDCT)*. Útil para evaluar la afectación extensa, la extensión sinusal y la planificación quirúrgica.
- *RM*. Útil para la evaluación de los tejidos blandos, pero menos específica para la necrosis ósea.
- *Gammagrafía ósea/PET-TC*. Se utiliza ocasionalmente para detectar lesiones metabólicamente activas.

ESTADIOS DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR FÁRMACOS

El sistema de estadificación más ampliamente aceptado en la MRONJ es el de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS)⁽⁶⁾.

Estos son los estadios:

1. En riesgo

- No hay hueso necrótico aparente en pacientes que han sido tratados con terapia antirresortiva o antiangiogénica oral o intravenosa.

2. Estadio 0 (etapa prodrómica)

- No hay evidencia clínica de hueso necrótico.
- Síntomas inespecíficos o hallazgos clínicos y radiográficos tales como:

- Odontalgia no explicable por una causa odontogénica.
- Dolor óseo sordo y sordo en los maxilares.
- Dolor sinusal.
- Alteración de la función neurosensorial.
- Cambios radiográficos (por ejemplo, osteosclerosis o engrosamiento de la lámina dura).

3. Estadio 1

- Hueso expuesto y necrótico o fístulas que llegan hasta el hueso en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección activa.

4. Estadio 2

- Hueso expuesto y necrótico o fístulas que llegan hasta el hueso.
- Asociado con dolor y/o evidencia clínica de infección (por ejemplo, eritema, drenaje purulento).

5. Estadio 3

- Hueso expuesto y necrótico o fístulas que llegan hasta el hueso.
- Evidencia de infección.
- Uno o más de los siguientes:
 - Hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar.
 - Fractura patológica.
 - Fístula extraoral.
 - Comunicación oroantral/oronasal.
 - Osteolisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el suelo del seno.

TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR FÁRMACOS

A continuación, haremos una descripción general estructurada de cómo se trata la osteonecrosis de los maxilares relacionada con fármacos (MRONJ), asociada a fármacos antirresortivos (por ejemplo, bisfosfonatos, denosumab) y terapias antiangiogénicas^(6, 30-32):

Estadio 0

- Tratamiento sintomático: analgésicos y antibióticos si están indicados.
- Cuidado bucal riguroso y educación del paciente.
- Enjuagues bucales con clorhexidina al 0,12%.
- Evitar procedimientos dentales invasivos.
- Seguimiento regular cada 8-12 semanas.

Estadio 1

- Cuidados conservadores con enjuagues antisépticos y énfasis en la higiene bucal.
- No se administran antibióticos sistémicos, a menos que aparezca una infección evidente.
- Seguimiento cada 8-12 semanas.

Estadio 2

- Además de las medidas del estadio 1: antibióticos sistémicos para la infección clínica (por ejemplo, a base de penicilina o alternativas según el cultivo).
- Control del dolor con analgésicos.
- Considerar el desbridamiento limitado o la extirpación de los sequestrados móviles para reducir la carga ósea necrótica.

Estadio 3

- Por lo general, se justifica la intervención quirúrgica (secuestrectomía, resección) con el objetivo de extirpar el hueso necrótico y cualquier segmento móvil, minimizando el daño al tejido sano.
- Tratamiento antibiótico complementario y enjuagues antisépticos.
- Reconstrucción (por ejemplo, colgajos vascularizados) en casos avanzados, especialmente con fístulas extraorales, fracturas patológicas o pérdida ósea extensa.

Terapias complementarias

- Existen algunas publicaciones que evidencian el uso de **teriparatida** en la MRONJ asociada a la osteoporosis para mejorar la cicatrización ósea (contraindicada en casos relacionados con el cáncer).
- Se ha informado de casos tratados satisfactoriamente con **pentoxifilina + tocofe-**

rol (PTX-E), especialmente en casos inducidos por corticosteroides, pero los casos publicados son limitados.

- Se han estudiado la terapia con láser de baja intensidad y las terapias con **plasma rico en plaquetas**, de forma tal que en el último caso los resultados parecen ser muy satisfactorios.

PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR FÁRMACOS (MRONJ)

Las estrategias preventivas son fundamentales para minimizar el riesgo, especialmente en pacientes con cáncer u osteoporosis que reciben estos tratamientos⁽⁶⁾.

Consiste en:

1. Evaluación dental previa al tratamiento

- Se debe realizar un examen bucal completo antes de iniciar un tratamiento antirresortivo o antiangiogénico, eliminando focos de infección existentes en la cavidad oral.
- La extracción de dientes no restaurables o con mal pronóstico debe completarse antes del tratamiento farmacológico.

2. Optimización de la higiene bucal

- Se debe educar y motivar a los pacientes para que mantengan una higiene bucal excelente.
- Se recomiendan revisiones dentales periódicas (cada 3-6 meses) durante el tratamiento.

3. Evitar procedimientos invasivos durante el tratamiento

- Se debe evitar la cirugía dentoalveolar electiva (por ejemplo, extracciones, implantes) en pacientes que reciben terapia antirresortiva en dosis altas.
- Si estos procedimientos son necesarios, se puede considerar una interrupción del tratamiento (especialmente en pacientes con osteoporosis y tratamientos de bajo riesgo), aunque las pruebas que lo respaldan son limitadas.

4. Interrupción temporal del tratamiento (controvertido)

- En pacientes de bajo riesgo (por ejemplo, con osteoporosis) que toman bisfosfonatos orales durante más de 4 años, una interrupción temporal del tratamiento de 2 a 3 meses antes de someterse a procedimientos dentales invasivos puede reducir el riesgo de MRONJ.
- No existe consenso sobre los pacientes con cáncer que reciben bisfosfonatos

intravenosos o denosumab en dosis altas; es esencial consultar al médico que prescribe el tratamiento.

5. Colaboración multidisciplinaria

- La coordinación entre oncólogos, profesionales de atención primaria y profesionales dentales mejora los resultados de los pacientes.

6. Educación del paciente

- Informe a los pacientes sobre el riesgo de MRONJ y pídale que le comuniquen cualquier síntoma oral, como dolor, hinchazón o hueso expuesto.

7. Uso de imágenes y estratificación del riesgo

- Las radiografías panorámicas u otras imágenes pueden ayudar a identificar lesiones o infecciones de alto riesgo antes de iniciar el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1. PMID: 12966493.
2. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 May;62(5):527-34. doi: 10.1016/j.joms.2004.02.004. PMID: 15122554.
3. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar;65(3):369-76. doi: 10.1016/j.joms.2006.11.003. PMID: 17307580.
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):2-12. doi: 10.1016/j.joms.2009.01.009. PMID: 19371809.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1938-56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031. Epub 2014 May 5. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Jul;73(7):1440. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Sep;73(9):1879. PMID: 25234529.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons’ Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws--2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022 May;80(5):920-943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35300956.
7. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 20;29(9):1125-32. doi: 10.1200/JCO.2010.31.3304. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21343556.
8. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, Silvestre FJ, Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.* 2005 Feb;34(2):120-3. doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.00269.x. PMID: 15641993.
9. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, Riedel ER, Carlson DL, Schoder H, Farooki A, Fornier M, Halpern JL, Tunick SJ, Hurn JM. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist.* 2008 Aug;13(8):911-20. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0091. Epub 2008 Aug 11. PMID: 18695259.
10. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A litera-

ture review. *J Oral Biosci.* 2019 Jun;61(2):99-104. doi: 10.1016/j.job.2019.03.005. Epub 2019 May 15. PMID: 31109863.

11. Lorenzo-Pouso AI, Bagán J, Bagán L, Gándara-Vila P, Chamorro-Petronacci CM, Castello-Baz P, Blanco-Carrión A, Blanco-Fernández MÁ, Álvarez-Calderón Ó, Carballo J, Pérez-Sayáns M. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Critical Narrative Review. *J Clin Med.* 2021 Sep 24;10(19):4367. doi: 10.3390/jcm10194367. PMID: 34640383; PMCID: PMC8509366.

12. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci.* 2019 Jun;61(2):99-104. doi: 10.1016/j.job.2019.03.005. Epub 2019 May 15. PMID: 31109863.

13. Ahdi HS, Wichelmann TA, Pandravada S, Ehrenpreis ED. Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *BMC Pharmacol Toxicol.* 2023 Mar 6;24(1):15. doi: 10.1186/s40360-023-00657-y. PMID: 36879299; PMCID: PMC9987072.

14. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, Peters E, Hanley DA, Chaudry SR, Lentle B, Dempster DW, Glorieux FH, Neville AJ, Talwar RM, Clokie CM, Mardini MA, Paul T, Khosla S, Josse RG, Sutherland S, Lam DK, Carmichael RP, Blanas N, Kendler D, Petak S, Ste-Marie LG, Brown J, Evans AW, Rios L, Compston JE; Canadian Taskforce on Osteonecrosis of the Jaw. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* 2009 Mar;36(3):478-90. doi: 10.3899/jrheum.080759. PMID: 19286860.

15. Zhang C, Shen G, Li H, Xin Y, Shi M, Zheng Y, Wang M, Liu Z, Zhao Y, Zhao F, Ren D, Zhao J. Incidence rate of osteonecrosis of jaw after cancer treated with bisphosphonates and denosumab: A systematic review and meta-analysis. *Spec Care Dentist.* 2024 Mar-Apr;44(2):530-541. doi: 10.1111/scd.12877. Epub 2023 May 23. PMID: 37219080.

16. Brunner C, Arvandi M, Marth C, Egle D, Baumgart F, Emmelheinz M, Walch B, Lercher J, Iannetti C, Wöll E, Pechlaner A, Zabernigg A, Volgger B, Castellan M, Andraschofsky OT, Markl A, Hubalek M, Schnallinger M, Puntschner S, Siebert U, Schönherr S, Forer L, Bruckmoser E, Laimer J. Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Breast Cancer During a 20-Year Follow-Up: A Population-Based Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol.* 2025 Jan 10;43(2):180-188. doi: 10.1200/JCO.24.00171. Epub 2024 Aug 20. PMID: 39163561; PMCID: PMC11708989.

17. Ishimaru M, Ono S, Morita K, Matsui H, Hagiwara Y, Yasunaga H. Prevalence, Incidence Rate, and Risk Factors of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis and Cancer: A Nationwide Population-Based Study in Japan. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022 Apr;80(4):714-727. doi: 10.1016/j.joms.2021.12.007. Epub 2021 Dec 22. PMID: 35033505.

18. Cuzzo A, Iorio-Siciliano V, Vaia E, Mauriello L, Blasi A, Ramaglia L. Incidence and risk factors associated to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in patients with osteoporosis after tooth extractions. A 12-months observational cohort study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022 Nov;123(6):616-621. doi: 10.1016/j.jormas.2022.03.020. Epub 2022 May 21. PMID: 35609780.

19. Dayisoğlu EH, Üngör C, Tosun E, Ersöz S, Kadioglu Duman M, Taskesen F, Senel FÇ. Does an alkaline environment prevent the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? An experimental study in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radi-*

- ol. 2014 Mar;117(3):329-34. doi: 10.1016/j.oooo.2013.11.490. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24368141.
20. Williams DW, Vuong HE, Kim S, Lenon A, Ho K, Hsiao EY, Sung EC, Kim RH. Indigenous Microbiota Protects against Inflammation-Induced Osteonecrosis. *J Dent Res*. 2020 Jun;99(6):676-684. doi: 10.1177/0022034520908594. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109361; PMCID: PMC7243424.
21. Schoenhof R, Munz A, Yuan A, ElAyouti A, Boesmueller H, Blumenstock G, Reinert S, Hoefert S. Microarchitecture of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ); a retrospective micro-CT and morphometric analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2021 Jun;49(6):508-517. doi: 10.1016/j.jcms.2021.02.018. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33707134.
22. Giudice A, Antonelli A, Chiarella E, Baudi F, Barni T, Di Vito A. The Case of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Addressed from a Pathogenic Point of View. *Innovative Therapeutic Strategies: Focus on the Most Recent Discoveries on Oral Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes*. Pharmaceuticals (Basel). 2020 Nov 25;13(12):423. doi: 10.3390/ph13120423. PMID: 33255626; PMCID: PMC7760182.
23. Papadopoulou E, Nicolatou-Galitis O, Papassotiriou I, Linardou H, Karagianni A, Tsixlakis K, Tarampikou A, Michalakakou K, Vardas E, Bafaloukos D. The use of crevicular fluid to assess markers of inflammation and angiogenesis, IL-17 and VEGF, in patients with solid tumors receiving zoledronic acid and/or bevacizumab. *Support Care Cancer*. 2020 Jan;28(1):177-184. doi: 10.1007/s00520-019-04793-2. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31001696.
24. Fliefel RM, Entekhabi SA, Ehrenfeld M, Otto S. Geranylgeraniol (GGOH) as a Mevalonate Pathway Activator in the Rescue of Bone Cells Treated with Zoledronic Acid: An In Vitro Study. *Stem Cells Int*. 2019 Jan 9;2019:4351327. doi: 10.1155/2019/4351327. PMID: 30728841; PMCID: PMC6343170.
25. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016 Mar-Apr;6(2):97-104. doi: 10.4103/2231-0762.178742. PMID: 27114946; PMCID: PMC4820581.
26. Bagan L, Jiménez Y, Leopoldo M, Murillo-Cortes J, Bagan J. Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Sep 1;22(5):e582-e585. doi: 10.4317/medoral.22133. PMID: 28809382; PMCID: PMC5694180.
27. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus*. 2020 Feb 10;12(2):e6944. doi: 10.7759/cureus.6944. PMID: 32190495; PMCID: PMC7067354.
28. Ristow O, Schnug G, Smielowksi M, Moratin J, Pilz M, Engel M, Freudlsperger C, Hoffmann J, Rückschloß T. Diagnostic accuracy comparing OPT and CBCT in the detection of non-vital bone changes before tooth extractions in patients with antiresorptive intake. *Oral Dis*. 2023 Apr;29(3):1039-1049. doi: 10.1111/odi.14048. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34637576.
29. Bagan L, Leopoldo-Rodado M, Poveda-Roda R, Murillo-Cortes J, Diaz-Fernández JM, Bagan J. Grade of sclerosis in the contralateral mandibular area in osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Feb;46(2):167-172. doi: 10.1016/j.ijom.2016.09.025. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27771152.

30. Frutuoso F, Freitas F, Vilares M, Francisco H, Marques D, Caramês J, Moreira A. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Diseases*. 2024 Sep 9;12(9):205. doi: 10.3390/diseases12090205. PMID: 39329874; PMCID: PMC11431443.

31. Byrne H, O'Reilly S, Weadick CS, Brady P, Ríordáin RN. How we manage medication-related osteonecrosis of the jaw.

Eur J Med Res. 2024 Aug 2;29(1):402. doi: 10.1186/s40001-024-01912-6. PMID: 39095845; PMCID: PMC11297747.

32. He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci*. 2020 Oct 21;12(1):30. doi: 10.1038/s41368-020-00093-2. PMID: 33087699; PMCID: PMC7578793.

Como dijera el poeta: “El honor no consiste en llegar, sino en merecer seguir caminando”. Ese es mi propósito: seguir caminando, seguir aprendiendo, seguir sirviendo. Por la Medicina, por la Odontología, por la Universidad, por la ciencia y por las personas.

Muchas gracias. He dicho.

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL EXCMO. SR. DR. D. PEDRO
BULLÓN FERNÁNDEZ**

**AL DISCURSO DEL EXCMO. DR. SR. DR. D. JOSE BAGÁN
SEBASTIÁN**

INTRODUCCIÓN

Excmo. Sr. presidente de la Academia de Ciencias Odontológicas, Excmos. e Ilmos. académicos, señoras y señores.

Recibí hace unos meses una llamada del Prof. Bagán pidiéndome que hiciera el discurso de contestación a su entrada como académico en esta ilustre corporación. Mi sorpresa fue total, pues el reto es considerable, ya que no es fácil resumir la cantidad ingente de datos que el Prof. Bagán puede presentar y que son producto de su dilatada y fructífera labor como docente e investigador dentro del campo de la Medicina Bucal.

En primer lugar, es preciso destacar sus datos personales para que puedan comprender cómo han podido generarse y conseguirse tan altos logros profesionales. El Prof. José Vicente Bagán Sebastián nació en Caudiel, un pequeño pueblo de la provincia de Castellón, al que sigue unido y que frecuenta en sus vacaciones. Sus padres, José Julián y Carmen, con su ejemplo, le inculcaron los valores que le permitieron seguir y progresar en sus estudios. Estos fueron realizados en un entorno difícil, pues tuvo que salir del pueblo y acceder a un régimen de internado en un colegio de Burriana en la provincia de Castellón. Esto le forjó en un espíritu de sacrificio y de lucha. Su objetivo era ser médico, cumplir con una vocación adquirida sin un entorno familiar propicio, pero que siempre ha sido la razón de ser en su vida y de lo que está orgulloso. Realizó sus estudios de Medicina en la Universidad de Valencia desde 1972 a 1978. A su mujer la conoció durante el primer año de la carrera, pues veraneaba en su pueblo, y desde entonces ha sido su mejor sostén, siempre apoyándolo. Ella representa un ejemplo de colaboración estrecha y eficaz. Han tenido tres hijos, José, David y Leticia, ésta última ha seguido la carrera de su padre con gran éxito. Ellos le han regalado cinco nietos que alegran la familia.

El Prof. Bagán, una vez licenciado en Medicina y Cirugía, procedió a cursar los estudios de la especialidad de Estomatología el año 1978. Obtuvo el título de doctor en Medicina y Cirugía en 1984 y fue Premio Extraordinario de Doctorado de la Universidad de Valencia en 1985. Comenzó a ejercer como profesor de Medicina Bucal en el año 1982. Ejerció de profesor titular de Patología Médica Oral desde 1986 al 1990. En ese año obtuvo la plaza de catedrático de Medicina Bucal, cargo que ha desempeñado hasta el año 2024, en que ha pasado a ser profesor emérito de la Universidad de Valencia. Por lo tanto, han sido más de cuarenta años de profesor universitario. En su actividad asistencial destaca haber sido jefe de Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia desde 1993.

En los cargos desempeñados dentro de la Universidad ha sido el primer director de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Valencia desde 2015 a 2023, vicedecano de la Facultad de Medicina, director del Departamento de Estomatología de la Universidad de Valencia, director del Master de Medicina Oral de la Universidad de Valencia desde 1994 (18 ediciones), director de Docencia e Investigación del Hospital General Universitario de Valencia desde 2015- 2020).

Todo ello, indicativo de una fructífera y dilatada labor.

Su labor como docente en el grado de Odontología ha sido muy prolífica. Una enorme cantidad de alumnos han tenido el privilegio de tenerlo como profesor y han quedado impregnados de la filosofía y la calidad de los conceptos que, en el manejo del paciente con problemas de Medicina Oral, ha podido darles el Prof. Bagán. En su docencia destaca su labor en el Master de Medicina Bucal, iniciado en el año 1995. Por ella han pasado 65 alumnos, provenientes no solo de España, sino también de Italia, México, Colombia, Bolivia, Chile y Argentina. Todos ellos han tenido el privilegio de una formación de calidad y han difundido su forma de diagnosticar y tratar a los pacientes que sufren de alguna enfermedad incluida en la Medicina Oral.

Su labor, dirigiendo el servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia desde 1993 hasta agosto de 2024, ha sido ingente y altamente positiva. Innumerable cantidad de pacientes han podido ser atendidos y tratados de su patología de manera eficiente y que ha colocado a este hospital en uno de los referentes a nivel nacional y europeo. Podemos considerar que ha dejado una impronta muy positiva en todo el campo de la ciencia odontológica.

En cuanto a los datos de investigación, ha sido autor de 429 artículos científicos, de ellos 290 indexados en PubMed. Autor de 17 libros de Estomatología. Ha dirigido 17 proyectos de investigación subvencionados y un proyecto europeo competitivo, que han producido 65 tesis doctorales. Ha presentado 50 ponencias en congresos. Se le han reconocido 6 sexenios de investigación del Ministerio de Universidades.

En los datos de premios y distinciones destacan haber sido presidente de la Academia Europea de Medicina Oral, Medalla de Oro del Ilustre Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de Valencia, Fellowship in Dental Surgery ad hominem del Royal College of Surgeons of Edinburgh – Scotland, Premio Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Bucal. Académico de número electo de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana, Premio Nacional de Santa Apolonia en 2022.

En cuanto a su actividad editorial, es director de la revista Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal y de la revista Journal of Clinical and Experimental Dentistry. La revista Medicina Oral es la única revista de España indexada en SCI-JCR del área de Dentistry y Cirugía Maxilofacial y está dentro del segundo cuartil de las revistas más citadas. Es editor asociado de la revista Oral Diseases.

Sería justo reconocer que es uno de los expedientes más amplios que se han generado en el campo de la Medicina Bucal y de la Odontología.

Todos estos datos avalan la capacidad del Prof. Bagán para poder ejercer su maestría como docente, para disertar en su discurso de ingreso sobre la Osteonecrosis. El título del discurso de ingreso ha sido: “Osteonecrosis de los maxilares por medicamentos”. Cuando se escoge un tema a desarrollar se le debe pedir que sea pertinente y se haga

con la suficiente autoridad por parte de su autor. En cuanto a la pertinencia, cuando pedimos a nuestro buscador de artículos PubMed que nos refiera el número que hay publicados, obtenemos una cifra de más de 1.100. A finales de los años noventa empiezan a aparecer algunos primeros datos de serie de casos. En los primeros años del siglo XXI se publican unos 11 trabajos en 2005. Después, en cada año se han publicado más de 50 trabajos, llegando su pico máximo a 84 en el año 2021. Cuando se entra en el detalle de los autores encontramos una primera publicación del Prof. Bagán en el año 2005 en la revista *Journal of Oral Pathology and Medicine*. En ella presenta una serie de 10 pacientes con osteonecrosis mandibular como consecuencia de la quimioterapia para tratar la metástasis ósea del cáncer de mama y del mieloma múltiple. Es la primera vez que se presenta como consecuencia de tratamientos. Luego presenta otro trabajo en 2006 al cual le siguen hasta un total de 8. Todo ello nos hace validar la capacidad del Prof. Bagán para disertar sobre el tema. Como ha expuesto el Prof. Bagán en su discurso, en la actualidad es un problema que presentan nuestros pacientes todos los días. La necesidad en nuestra profesión de realizar técnicas quirúrgicas, que van desde la más simple extracción a la colocación de implantes, se ve alterada por esta patología. Teniendo en cuenta el progresivo envejecimiento de la población, que me indican todos los estudios, y el cada vez mayor consumo de medicamentos, en especial los que pueden generar la necrosis ósea, hace que el dentista tenga que enfrentarse a este problema en su trabajo diario. Con su disertación ha hecho una magnífica puesta al día de los conocimientos en este campo y con plena autoridad.

No quería terminar este discurso sin destacar un dato más sobre el Prof. José Vicente Bagán Sebastián y es el valor que, como persona, atesora. Esto se sale de la relación detallada de sus méritos, pero creo que es preciso resaltar algo en lo que creo que estamos todos de acuerdo. Su forma de ser, su bonhomía y su carácter dulce y apacible, siempre me han llamado la atención. No obstante, esto no le ha impedido ser capaz de defender su punto de vista con vehemencia, cuando creía que podía tener razón. Todo esto hace que debe haber sido un privilegio para los que han trabajado con él el hecho de compartir su profesión. En mi caso, las veces que he podido coincidir con él en oposiciones o congresos ha sido un honor escucharle y pasar con él unos días. No exagero al proclamar que, aparte de mi amistad, aprecio y admiración hacia él, el profesor José Vicente Bagán Sebastian, tiene el respeto y el reconocimiento de la Odontología española e internacional.

Por todo ello, Prof. Bagán, bienvenido a esta docta casa que se honra en contar con tan ilustre profesor y compañero. La Academia de Ciencias Odontológicas de España recoge todo este legado y se enriquece de todos sus facetas humanas y profesionales para que fructifiquen en esta institución su espíritu humano y conciliador, y su pasión docente e investigadora.

He dicho.

Muchas gracias.

