



Osteonecrosis mandibular asociada a bisfosfonatos

Sebastián Carranza Lira*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Introducción: la osteonecrosis mandibular es un padecimiento relacionado con el tratamiento con bisfosfonatos potentes, con una prevalencia de 1 a 10% en pacientes con cáncer.

Objetivo: revisar la bibliografía relacionada con la osteonecrosis mandibular y determinar el estado actual de este padecimiento.

Método: con el auxilio del MEDLINE se buscaron y revisaron los artículos publicados sobre el tema hasta el 18 de septiembre de 2007. Se cruzaron las siguientes palabras: bisfosfonatos, alendronato, ácido clodronico, etidronato, ibandronato, risedronato, osteonecrosis y mandíbula. Se obtuvieron 114 referencias y se seleccionaron las más relevantes.

Resultados: la osteonecrosis mandibular se manifiesta de diversas maneras: edema gingival masivo con o sin exposición de hueso necrótico en la cavidad oral, acompañado de dolor intenso o puede ser asintomática. Los síntomas pueden remedar problemas dentales comunes, como: caries o enfermedad periodontal. La osteonecrosis mandibular puede manifestarse espontáneamente o posterior a la extracción de una pieza dentaria. Existen varias teorías para explicarla, pero hasta el momento no hay alguna del todo satisfactoria. El diagnóstico se realiza, principalmente, con base en los antecedentes: edad (séptima década de la vida), aplicación de bisfosfonatos intravenosos, tratamiento prolongado con los mismos, cáncer, extracción dental y quimioterapia. El tratamiento puede ser variable.

Conclusión: los bisfosfonatos de potencia elevada y larga duración se relacionan con más riesgo de osteonecrosis mandibular, aunque debe mantenerse una vigilancia estrecha en los prescritos para osteoporosis.

Palabras clave: bisfosfonatos, zolendronato, pamidronato, osteonecrosis, mandíbula, osteoporosis.

ABSTRACT

Introduction: Mandibular osteonecrosis (MONC) is an entity associated with the use of powerful bisphosphonates with a prevalence of 1-10% in cancer patients

Objective: To carry out a literature review with regard MONC, to establish the actual estate of this entity.

Methods: A review of the literature up to September 18, 2007 was done via MEDLINE of the published articles on the topic. They following words were crossed: bisphosphonates, alendronate, clodronic acid, etidronate, ibandronate, risedronate, osteonecrosis, jaw. A total of 114 references were obtained and the best were chosen.

Results: MONC presents in several ways: massive gingival edema without or with of necrotic bone exhibition in oral cavity accompanied by intense pain or asymptomatic. Symptoms can simulate common dental problems such as caries or periodontal illness. MONC can presents spontaneously or after a dental extraction. Several theories have been mentioned but at this moment any of them is completely satisfactory. The diagnosis is carried out mainly with based in history: age (7th life decade of), intravenous bisphosphonates use, long-term use of them, cancer, dental extraction and chemotherapy use. The treatment can be variable.

Conclusion: High power and long duration bisphosphonates are associated with a greater risk of MONC, although a narrow surveillance should be maintained in those used for osteoporosis treatment.

Key words: Bisphosphonates, zolendronate, pamidronate, osteonecrosis, jaw, osteoporosis.

RÉSUMÉ

Introduction: l'ostéonécrose mandibulaire est une souffrance liée au traitement avec bisphosphonates puissants, avec une prévalence de 1 à 10% chez des patients avec cancer.

Objectif: faire une révision de la bibliographie liée à l'ostéonécrose mandibulaire et déterminer l'état actuel de cette souffrance.

Méthode: avec le secours de MEDLINE on a cherché les articles publiés sur le thème jusqu'au 18 septembre 2007. On a croisé les mots suivants: bisphosphonates, alendronate, acide clodronique, étidronate, ibandronate, risédronate, ostéonécrose et mandibule. On a obtenu 114 références et on a choisie les plus remarquables.

Résultats: l'ostéonécrose mandibulaire se manifeste de différentes façons: œdème gingival massif avec ou sans exposition d'os nécrotique dans la cavité orale, accompagné de douleur intense ou bien il peut être asymptomatique. Les symptômes peuvent simuler de problèmes dentaires communs, comme : caries ou maladie parodontale. L'ostéonécrose mandibulaire peut se manifester spontanément ou postérieure à l'extraction d'une pièce dentaire. Il existe diverses théories pour l'expliquer, mais jusqu'à ce moment il n'y en a pas une qui soit complètement satisfaisante. Le diagnostic se fait, principalement, en tenant compte des antécédents: âge (septième décennie de la vie), application de bisphosphonates intraveineux, traitement prolongé de ces derniers, cancer, extraction dentaire et chimiothérapie. Le traitement peut être variable.

Conclusion: les bisphosphonates de forte puissance et à longue durée sont liés avec un risque majeur d'ostéonécrose mandibulaire, cependant il faut maintenir une étroite surveillance envers ceux prescrits pour ostéoporose.

Mots-clés: bisphosphonates, zolendronate, pamidronate, ostéonécrose, mandibule, ostéoporose.

RESUMO

Introdução: a osteonecrose mandibular é um padecimento relacionado ao tratamento com bisfosfonatos potentes, com prevalência de 1 a 10% em pacientes com câncer.

Objetivo: revisar a bibliografia relacionada com a osteonecrose mandibular e determinar o estado atual deste padecimento.

Método: com a ajuda do MEDLINE buscaram-se e revisaram-se os artigos publicados sobre o tema até o 18 de setembro de 2007. Cruzaram-se as seguintes palavras: bisfosfonatos, alendronatos, ácido clodônico, etidronato, ibandronato, residronato, osteonecrose e mandíbula. Obtiveram-se 114 referências e selecionaram-se as de maior relevância.

Resultados: a osteonecrose mandibular manifesta-se de diferentes maneiras: edema gengival massivo com ou sem exposição do osso necrótico na cavidade oral, acompanhado de dor intensa ou pode ser assintomática. Os sintomas podem arremedar problemas dentais comuns como: cárie ou doença periodontal. A osteonecrose mandibular pode se manifestar espontaneamente ou posterior à extração de uma peça dentária. Existem várias teorias para explicá-la, no entanto até o momento não há alguma completamente satisfatória. O diagnóstico se realiza, principalmente, baseando-se nos antecedentes: idade (sétima década da vida), aplicação de bisfosfonatos intravenosos, tratamento prolongado com os mesmos, câncer, extração dentária e quimioterapia. O tratamento pode ser variável.

Conclusão: os bisfosfonatos de potência elevada e longa duração relacionam-se com mais risco de osteonecrose mandibular, mesmo que deve se manter vigilância estrita nos prescritos para osteonecrose.

Palavras chave: bisfosfonatos, zolendronato, pamidronato, osteonecrose, mandíbula, osteoporose.

La osteonecrosis mandibular fue descrita por primera vez en 2003. Es un padecimiento poco conocido relacionado con el tratamiento con bisfosfonatos potentes. La prevalencia aparente es de 1 a 10% en pacientes con cáncer tratadas con dosis elevadas de bisfosfonatos intravenosos. En pacientes que reciben dosis menores, por ejemplo en la enfermedad de Paget, la prevalencia parece ser menor a 1 en 60,000.¹⁻³

La osteonecrosis mandibular vinculada con el tratamiento con bisfosfonatos es un motivo de intranquilidad para los médicos que los prescriben, sobre todo por el gran número de mujeres que los reciben como tratamiento de la osteoporosis.

Los bisfosfonatos disminuyen el recambio óseo al inhibir la actividad osteoclástica. Los bisfosfonatos orales: alendronato y risedronato, indicados para el tratamiento de la osteoporosis se consideran de bajo

riesgo para producir osteonecrosis mandibular. Los bisfosfonatos intravenosos, como el pamidronato, un bisfosfonato de primera generación, o el zolendronato, que se utilizan para el control de hipercalcemia secundaria a metástasis o a la enfermedad de Paget tienen mayor riesgo de relacionarse con osteonecrosis mandibular.⁴ Asimismo, está reportado que a mayor tiempo de tratamiento mayor riesgo de padecerla.⁵ Sin embargo, hay un estudio en el que se observó mayor predisposición a riesgo mayor en quienes fueron tratadas con bisfosfonato oral.⁶

La similitud de esta enfermedad con la del siglo XIX, llamada "phossy jaw", es de llamar la atención. Existen otros factores que también pueden intervenir, como: salud oral, antecedente de quimioterapia, estado inmunotario, estado de desempeño Karnofsky, o índice de Kaplan-Feinstein. Al parecer, los bisfosfonatos son requeridos para la génesis de la *bis-phossy jaw*. Los hallazgos histológicos muestran canales vasculares intactos, aun en áreas con infiltrados inflamatorios y sobrecrecimiento bacteriano. Se observan fragmentos no viables de hueso con actividad osteoclástica disminuida. Debido a la similitud con la "mandíbula phossy" vista en el siglo XIX en repartidores de fósforo blanco, se ha pensado que el término para esta nueva enfermedad sea "*bis-phossy jaw*", osteoquimionecrosis por bisfosfonatos o mejor aún osteonecrosis relacionada con bisfosfonatos.^{7,8}

* UMAE, Hospital de Ginecoobstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Sebastián Carranza Lira, Puente de Piedra 150-422, Torre I, colonia Toriello Guerra, CP 14050, México, DF.
E-mail: scarranzal@mexis.com
Recibido: octubre, 2007. Aceptado: octubre, 2007.

Este artículo debe citarse como: Carranza LS. Osteonecrosis mandibular asociada a bisfosfonatos. Ginecol Obstet Mex 2007; 75(11):655-60.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Esta investigación se efectuó con el propósito de revisar la bibliografía relacionada con la osteonecrosis mandibular para determinar el estado actual de este padecimiento.

MÉTODO

Se revisaron, vía MEDLINE, los artículos publicados hasta el 18 de septiembre de 2007 sobre osteonecrosis relacionada con bisfosfonatos. Se cruzaron las siguientes palabras: bisfosfonatos, alendronato, ácido clodronico, etidronato, ibandronato, risedronato, osteonecrosis y mandíbula. Se obtuvieron 114 referencias y, para fines de esta revisión, se seleccionaron los más relevantes.

CUADRO CLÍNICO

La osteonecrosis mandibular puede manifestarse de diversas maneras: edema gingival masivo sin exposición de hueso necrótico, por la aparición inesperada de hueso necrótico en la cavidad oral acompañado de dolor intenso o bien ser asintomática. Los síntomas pueden remedar problemas dentales comunes, como caries o enfermedad periodontal. La osteonecrosis mandibular puede aparecer espontáneamente o luego de la extracción de una pieza dental.⁹ Se ha encontrado que los sitios más afectados son: mandíbula (78%), maxilar superior (16%) y ambos maxilares (5%); 52% tuvieron como antecedente la extracción dental y en 48% de ellos fue espontánea.⁸

La edad a la manifestación va de 56 a 71 años.¹⁰ El pamidronato y zoledronato intravenosos se acompañan de riesgo mayor, llega a presentarse hasta en 4 a 10% de los pacientes con cáncer que los reciben. La incidencia reportada con bisfosfonatos intravenosos, según el tipo de enfermedad maligna, fue: 3.8% en pacientes con mieloma múltiple, 2.5% en pacientes con cáncer de mama y 2.9% en individuos con cáncer de próstata, y con el tratamiento prolongado por más de 36 meses.^{11,12}

Fisiopatología

La osteonecrosis mandibular puede deberse al efecto de los bisfosfonatos al bloquear el remodelado óseo, lo cual puede causar excesiva mineralización y quizá esté relacionado con exceso de dosis.¹³ También se ha pensado que los bisfosfonatos causan muerte celular

(necrosis del osteocito) en la mandíbula, lo que la vuelve susceptible a la infección crónica. Otra teoría sugiere que el hueso está vivo hasta que se le daña o se infecta y debido a la resorción disminuida, producida por el bisfosfonato, impide la formación de una superficie ósea “fresca” para el restablecimiento de la cobertura ósea; aunque los osteocitos vivos en la lesión están contra la necrosis inducida por bisfosfonatos.¹⁴

Otra teoría es que los bisfosfonatos pueden inducir hipocalcemia e hiperparatiroidismo. El hiperparatiroidismo secundario es un factor responsable de osteodistrofia renal, misma que favorece la aparición de osteonecrosis en la cabeza femoral, por lo que extrapolando estos datos es posible que tuviera un papel en la génesis de la osteonecrosis mandibular.¹⁵

DIAGNÓSTICO

Se realiza con base en los antecedentes, cuadro clínico (principalmente dolor, 81.7%) y exámenes de radio-diagnóstico. En primer lugar, el antecedente de edad (séptima década de la vida) que refiera tratamiento con bisfosfonatos intravenosos tipo pamidronato o zoledronato, tratamiento prolongado con los mismos, antecedente de quimioterapia (74.5%), extracción dental (69.3%), cáncer, medicación con glucocorticoides (38.2%), infección e insuficiencia renal.¹⁶⁻¹⁸

Los exámenes habituales son: ortopantomogramas y tomografía, esta última aporta los mayores datos. En estos estudios se encuentran cambios escleróticos en el canal mandibular, ausencia o pobre cicatrización de alvéolos, lucencias periapicales, ensanchamiento del ligamento periapical, osteolisis, secuestro, fístula oroantral, engrosamiento de los tejidos blandos y formación de hueso perióstico.¹⁹ Las lesiones maxilares más extensas se relacionan con formación de hueso en la membrana mucosa de Schneider.^{20,21}

Los hallazgos bacteriológicos, por lo general, reportan actinomicetos o flora mixta y los hallazgos histológicos muestran necrosis y osteomielitis.¹⁸

Los criterios diagnósticos más aceptados son:

- 1) Paciente que ha recibido bisfosfonatos por cáncer.
- 2) Existencia de úlceras en la mucosa del proceso alveolar, con exposición del hueso maxilar o mandibular.

Cuadro 1. Datos de distintos estudios con osteonecrosis mandibular

<i>Autor</i>	<i>n</i>	<i>Enfermedad asociada</i>	<i>Antecedente</i>	<i>Tipo de tratamiento</i>	<i>Tiempo de tratamiento</i>	<i>Otros</i>
Ruggiero SL, 2004	63	Mieloma múltiple ²⁸ Cáncer de mama ²¹ Cáncer de próstata ³ Cáncer de pulmón ¹ Leiomiomasarcoma ¹ Plasmocitoma ¹ Leucemia ¹	7 sin cáncer ni quimioterapia sólo osteoporosis	Pamidronato Zolendronato Pacientes con osteoporosis (59-82 años) Risedronato 1 Alendronato 5 Alendronato y zolendronato 1	12 meses	38% maxilar 63% mandibular
Bamias A, 2005	17	Mieloma múltiple 9.9% Cáncer de mama Cáncer de próstata	Procedimiento dental ²	Zolendronato, Pamidronato, Zolendronato más pamidronato	39.3 meses	Riesgo con tiempo de uso 1.5% (4-12 m) 7.7% (37-48 m)
Calvo-Villas JM, 2006	7/64 10.3%	Mieloma múltiple	Cirugía bucal	Zolendronato IV	30 meses	3 presentaron post tratamiento 6.7% a las 20 infusiones y 31.7% a las 36
Shimura K, 2006	1	Mieloma múltiple Varón 60 años		Minodronato oral (13 meses) Incadronato cada 1-4 sem	21 meses	
Zervas K, 2006	28	Mieloma múltiple 28/254 11%	46% extracción dental, 3 pacientes con dentadura	Zolendronato (R 9.5) vs pamidronato y R 4.5 > uso subsecuente de pamidronato mas zolendronato	24 meses	
Dimopoulos MA, 2006	15	Mieloma múltiple 15/202 7.4%	10 extracción dental	Riesgo con Pamidronato > Pamidronato +zolendronato/ zolendronato +ibandronato secuencial (1% al 1 año y 15% a los 4 años vs 0% y 5%	39 meses	Maxilar 2 Mandíbula 13
Zarychanski R, 2006	12	Mieloma múltiple ¹⁰ Cáncer de mama ¹ Cáncer renal ¹	7 post extracción dental	Pamidronato	12-77 meses	92% en mandíbula 11/12 recibieron esteroides
Thakkar SG, 2006	17	Plasmocitosis	16/17 > 51 a	13 zolendronato 4 pamidronato 6 recibieron ambas Cambio de pamidronato a zolendronato	5 meses	7/17 actinomices
Murad OM, 2007	4	Inc 1 en 71.5	Cirugía oral			Ninguna con bifosfonato oral tuvo osteonecrosis mandibular
Montazeri AH, 2007	1	Mieloma múltiple	Extracción dental	Clodronato		
Ortega C, 2007	7/52	Cáncer de próstata	Quimioterapia Riesgo 3.8	Zolendronato IV	7 meses	
Clarke BM, 2007	25	40% mujeres	42% esteroides 52% cirugía oral	Pamidronato	4.4 años	

Referencias 24,28,35-44.

- 3) El hueso observado al fondo de la ulceración parece hueso necrótico.
- 4) La lesión es producida espontáneamente o, con más frecuencia, después de cirugía dental o procedimiento (especialmente extracción dental).
- 5) Ausencia de cicatrización durante un mínimo de seis semanas; en la mayoría de los casos la lesión progresa, expande la exposición del hueso y aumenta el dolor.²²

TRATAMIENTO

El tratamiento de la osteonecrosis mandibular es motivo de controversia y la curación puede llegar a ser difícil.²³ El mejor tratamiento es la prevención y comprende, en primer lugar, mejorar la salud oral: higiene oral adecuada, uso de enjuagues bucales y visitas frecuentes al dentista. Deben evitarse los procedimientos dentales innecesarios para minimizar el posible traumatismo a la mandíbula.^{1,2}

El diagnóstico temprano es fundamental lo mismo que la indicación de antibióticos, como claritromicina junto con levofloxacina, resultan ser efectivos.²⁴ En casos más avanzados la oxigenoterapia hiperbárica puede ser de utilidad.^{25,26} Algunos autores ponen en duda esta última modalidad.²⁷

Debido a que la persistencia de hueso expuesto se relaciona con morbilidad y dolor,²⁸ otros autores recomiendan el desbridamiento, la resección ósea (sequestrectomía) y el cierre de tejidos blandos con tasas de curación hasta del 88%.^{8,18,29,30} Lo que también ha sido cuestionado por otros.²⁷ Según algunos autores, el tratamiento conservador y el quirúrgico se asocian con sitios residuales de ONC hasta en 72.5% de los casos.¹⁷

CONCLUSIÓN

La prevención por medio de la higiene adecuada, la vigilancia de las dosis y duración del tratamiento con bisfosfonatos son decisivos. Cuando se manifiesta la osteonecrosis mandibular se requiere: diagnóstico temprano, historia clínica completa y manejo interdisciplinario estrecho.³¹

Si bien se recomienda la suspensión de los bisfosfonatos intravenosos en pacientes con cáncer, no está justificado hacerlo antes de la atención odontológica y no puede ser avalado porque se desconoce si podría ser

de utilidad para disminuir el riesgo de osteonecrosis mandibular.^{32,33} Esto parece ser poco factible debido a que el tiempo de permanencia del bifosfonato en el hueso es prolongado. En pacientes tratados con bisfosfonatos orales el riesgo de osteonecrosis mandibular es mínimo. Las consecuencias de una fractura por osteoporosis tienen mayor morbilidad y mortalidad que la osteonecrosis mandibular.³⁴

REFERENCIAS

1. Bolland M, Hay D, Grey A, Reid I, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates--putting the risk in perspective. *N Z Med J* 2006;119(1246):U2339.
2. Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:1053-62.
3. Walter C, Grotz KA, Kunkel M, Al-Nawas B. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. *Support Care Cancer* 2007; 15:197-202.
4. Khosa AD, Nayyar MS, Beirne JC. Osteochemonecrosis of jaws and bisphosphonates. *Ir Med J* 2007;100:410-11.
5. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Baldini L, Angrilli F, Pennese E, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 2007;48:56-64.
6. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:917-23.
7. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:682-89.
8. Abu-Id MH, Acil Y, Gottschalk J, Kreusch T. Bisphosphonatas-soziierte Osteonekrose des Kiefers. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006;10:73-81.
9. Capalbo S, Delia M, Diomede D, Dargenio M, Chiefa A, Favia G, et al. Jaw osteonecrosis associated with use of bisphosphonates and chemotherapy: paradoxical complication of treatment of bone lesions in multiple myeloma patients. *Int J Hematol* 2006;83:439-42.
10. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005;34:613-17.
11. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1328-31.
12. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7:508-14.
13. Najm SA, Lysitsa S, Carrel JP, Lesclous P, Lombardi T, Samson J. Osteonecrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. *Presse Med* 2005;34:1073-77.
14. Aspenberg P. Osteonecrosis of the jaw: what do bisphosphonates do? *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:743-45.

15. Ardine M, Generali D, Donadio M, Bonardi S, Scoletta M, Vandone AM, et al. Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw? *Ann Oncol* 2006;17:1336-37.
16. Gering A, Grange L, Villier C, Woeller A, Mallaret M. Les ostéonecroses de la mâchoire associées aux biphosphonates: synthèse bibliographique. *Thérapie* 2007;62:49-54.
17. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006;17:1197-204.
18. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945-52.
19. Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1139-45.
20. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:249-58.
21. Sanna G, Preda L, Bruschini R, Cossu Rocca M, Ferretti S, Adamoli L, et al. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1512-16.
22. Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E336-40.
23. Junod AF, Carrel JP, Richter M, Vogt-Ferrier N. Osteonecrose des maxillaires et bisphosphonates. *Rev Med Suisse* 2005;1:2537-40.
24. Murad OM, Arora S, Farag AF, Guber HA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a retrospective study. *Endocr Pract* 2007;13:232-38.
25. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1321-27.
26. Landesberg R, Wilson T, Grbic JT. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: conclusions based on an analysis of case series. *Dent Today* 2006;25:52, 54-7.
27. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, et al. Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients—May 2006 Critical Reviews in Oncology/Hematology 2007;62:148-52.
28. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006;81:73-5.
29. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1100-103.
30. Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1115-19.
31. Dannemann C, Gratz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone* 2007;40:828-34.
32. Pickett FA. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a literature review and clinical practice guidelines. *J Dent Hyg* 2006;80:10.
33. Krueger CD, West PM, Sargent M, Lodolce AE, Pickard AS. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Ann Pharmacother* 2007;41:276-84.
34. Koka S, Clarke BL, Amin S, Gertz M, Ruggiero SL. Oral bisphosphonate therapy and osteonecrosis of the jaw: what to tell the concerned patient. *Int J Prosthodont* 2007;20:115-22.
35. Ruggiero SL, Mehrota B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
36. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-87.
37. Calvo-Villas JM, Tapia Torres M, Govantes Rodriguez J, Carreter de Granda E, Sicilia Guillen F. Osteonecrosis del maxilar en pacientes con mieloma multiple durante y despues del tratamiento con acido zoledronico. *Med Clin (Barc)* 2006;127:576-79.
38. Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, et al. Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2006;84:343-45.
39. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134:620-23.
40. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91:968-71.
41. Thakkar SG, Isada C, Smith J, Karam MA, Reed J, Tomford JW, et al. Jaw complications associated with bisphosphonate use in patients with plasma cell dyscrasias. *Med Oncol* 2006;23:51-6.
42. Montazeri AH, Erskine JG, McQuaker IG. Oral sodium clodronate induced osteonecrosis of the jaw in a patient with myeloma. *Eur J Haematol* 2007;79:69-71.
43. Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, Vormola R, Nanni D, Goia F, et al. Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol* 2007;46:664-68.
44. Clarke BM, Boyette J, Vural E, Suen JY, Anaissie EJ, Stack BC. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: the UAMS experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:396-400.