

BIFOSFONATOS Y PATOLOGIA ORAL

Pilar López Jiménez

Alumna del Máster de Cirugía Bucal de la Universidad de Sevilla

Pedro Infante Cossío

Profesor del Máster de Cirugía Bucal de la Universidad de Sevilla

José Luis Gutiérrez Pérez.

Director del Máster de Cirugía Bucal de la Universidad de Sevilla

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos (BFF) son fármacos análogos de los pirofosfatos endógenos y se incorporan al torrente sanguíneo sin sufrir cambios metabólicos para después unirse a la hidroxiapatita ósea, con la que tienen una alta afinidad¹. Constituyen un grupo de fármacos capaces de reducir el recambio óseo y disminuir el remodelado activo en zonas donde existe una reabsorción excesiva². Por ello están indicados en numerosas patologías óseas como la osteoporosis postmenopáusica o la osteolisis asociada al cáncer de mama o al mieloma múltiple, aumentando la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

En los últimos años, favorecido por su uso masivo, han aparecido un elevado número de complicaciones asociadas a los mismos, de gran relevancia y repercusión en la salud de los pacientes, destacando entre éstas las necrosis óseas en maxilares.

El primer BFF que se introdujo fue el etidronato con baja potencia y tendencia a producir osteomalacia. Más tarde, ante la búsqueda de BFF más potentes y con menos efectos secundarios indeseados, se desarrollaron los BFF de segunda generación, (alendronato, pamidronato, ibandronato, tiludronato) y los de tercera generación (risedronato, ácido zoledrónico, minodronato). Los cambios en su estructura son los responsables de sus propiedades físicoquímicas, biológicas, terapéuticas y toxicológicas.

Los BFF han sido clasificados dentro de dos grupos en función de la presencia o no de nitrógeno en su molécula:

- Nitrogenados o aminobifosfonatos : pamidronato, risedronato, alendronato , ácido zoledrónico, ibandronato, etc.
- No nitrogenados o no-aminobifosfonatos: etidronato y clodronato.

Los BFF nitrogenados son ampliamente utilizados en oncología para el tratamiento de hipercalcemia relacionada con trastornos de malignidad, y metástasis óseas³.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BIFOSFONATOS (BFF).

Los BFF inhiben la reabsorción ósea afectando a la actividad reabsortiva de los osteoclastos⁴, a través de varios mecanismos: promoviendo la apoptosis del osteoclasto⁵, inhibiendo la diferenciación osteoclástica, y afectando a los osteoblastos⁶ estimulando la secreción de inhibidores del reclutamiento de los osteoclastos⁷. También tienen efecto antiangiogénico⁸ mediante la inhibición de células endoteliales, disminuyendo su proliferación e induciendo su apoptosis.

Se incorporan al esqueleto óseo sin ser degradados metabólicamente y se liberan cuando el hueso en el que están depositados es reabsorbido, lo que hace que tengan una vida media larga (se estima que la vida media del alendronato es de diez años ó más)⁹.

INDICACIONES TERAPEÚTICAS DE BFF.

Las indicaciones terapéuticas de los BFF han sufrido una gran evolución desde que se empezaron a utilizar. Actualmente las principales indicaciones son en:

- Metástasis óseas del cáncer de mama y de próstata, para aliviar el dolor, evitar las fracturas óseas y disminuir la hipercalcemia¹⁰.
- Mieloma múltiple, para reducir la patología ósea asociada como colapsos vertebrales y fracturas¹¹.
- Osteoporosis postmenopáusica y la inducida por corticoides¹².
- Hipercalcemia asociada a malignidad para prevenir desarrollo de lesiones osteolíticas y fracturas¹³.
- Enfermedad de Paget, para mejorar la morfología ósea¹⁴.

EFFECTOS ADVERSOS GENERALES

Dentro de los efectos adversos descritos en la toma de BFF destacan :

- Trastornos digestivos: erosiones, úlceras gástricas, esofagitis y estenosis esofágica.

- Uveítis: se han observado casos aislados en pacientes tratados con alendronato, pamidronato y ácido zoledrónico¹⁵.
- Osteomalacia: por administración prolongada de etidronato, desaparece al suspender el tratamiento¹⁶.
- Flebitis¹⁷.
- Insuficiencia renal: en administración intravenosa rápida y en grandes cantidades¹⁸.

EFFECTOS ADVERSOS ORALES

Se ha descrito la presencia de ulceraciones crónicas en la mucosa oral asociados con alendronato¹⁹, sobre todo en mujer con osteoporosis, relacionadas con la ingesta inadecuada de bifosfonatos y que cedieron tras tratamiento con corticoides.

Desde hace cinco años se están publicando numerosos casos de osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con BFF (pamidronato y ácido zoledrónico sobre todo) con mieloma múltiple o cáncer de mama²⁰⁻²³.

En condiciones normales, los mecanismos de reabsorción y aposición ósea son necesarios para reparar las microlesiones óseas, y se desarrolle la remodelación ósea fisiológica.

El uso prolongado de BFF afecta al proceso fisiológico de remodelado óseo. Los microtraumatismos no se reparan y se acumulan afectándose así la competencia biomecánica del hueso.

Para explicar la aparición de osteonecrosis en maxilares se han propuesto dos teorías:

- Teoría relacionada con la acción de los BFF sobre el recambio óseo: los BFF se concentran en gran cantidad en los huesos maxilares, ya que tiene un mayor aporte sanguíneo que otros huesos y un intercambio óseo más rápido, relacionados con su gran actividad y con la presencia de los dientes. Esta circunstancia unida a la aparición frecuente de patologías dentales, tratamientos odontológicos y la fina mucosa que recubre el hueso maxilar, explicaría por qué esta condición osteonecrótica se manifiesta especialmente en estos huesos. El mantenimiento del modelado óseo es

importante para mantener la viabilidad ósea. Si se disminuye severamente la función osteoclástica, los osteocitos no son reemplazados y tampoco se mantiene la red capilar ósea, favoreciendo el desarrollo de necrosis ósea²⁴.

La rotura de la mucosa oral, ya sea por una ulceración traumática o por un acto quirúrgico, provoca una necrosis ósea local que va a progresar cuando fracasa la cicatrización ósea. El riesgo de osteonecrosis maxilar aumenta con la manipulación dental y con la mala higiene, ya que el hueso queda expuesto a la flora oral y se sobreinfecta dando lugar a dolor, tumefacción, supuración y necrosis ósea progresiva, difícil de controlar.

- Teoría relacionada con la acción antiangiogénica de los BFF: esta teoría se basa en evidencias experimentales, según las cuales los BFF potentes también inhiben la neoangiogénesis capilar, disminuyendo la formación de capilares e inhibiendo los factores de crecimiento endoteliales, favoreciendo la necrosis avascular²⁵.

Sin embargo, esta no debe ser la única causa ya que no se ha asociado a la utilización de drogas antiangiogénicas más potentes que los BFF.

En la literatura hay publicados 368 casos de osteonecrosis maxilares asociadas a BFF²⁶⁻⁵⁵. De estos 368 pacientes, un 65% presentaban exposición ósea sólo en mandíbula, un 26% exposición sólo en maxilar y un 9% exposición en ambos. Se observa que hay predilección por sexo femenino en una relación de 3:2.

La mayoría de las lesiones se encontraban en tercio posterior lingual de la mandíbula, cerca de la línea milohioidea.

La afectación bilateral o multifocal fue más frecuente en maxilar que en mandíbula, (31% versus 23%).

El 60% de las lesiones aparecieron tras extracción dental o cirugía dentoalveolar y el resto de los casos aparecieron espontáneamente. La mayoría de los pacientes, 94% , recibieron BFF por vía intravenosas (pamidronato y ácido zoledrónico) y la mayoría de pacientes, 85%, tenían mieloma múltiple o cáncer de mama. El resto de pacientes tomaban por vía oral BFF para osteoporosis o Enfermedad de Paget.

Clínicamente las lesiones intraorales de osteonecrosis por BFF son idénticas a las osteorradionecrosis. Clínicamente se observan áreas de exposición ósea, blanco-amarillentas, de consistencia dura, superficie rugosa y bordes irregulares. Pueden acompañarse de algún trayecto fistuloso intraoral o extraoral. En los tejidos blandos intraorales podemos ver también úlceras dolorosas. (Imagen 1)



Imagen 1. Lesión de osteonecrosis por bifosfonatos en mandíbula

Radiográficamente, las lesiones en estado inicial son poco distinguibles, aunque sí podemos observar cambios como ensanchamiento del ligamento periodontal y otros hallazgos, compatibles con periodontitis crónica del adulto²⁷. En cambio, en casos avanzados, la lesión muestra una imagen radiolúcida poco definida y puede incluir en su interior algún secuestro óseo, mostrándose éste como imagen radiopaca.

FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE OSTEONECROSIS POR BFF. EN MAXILAR Y MANDÍBULA

Los factores de predisposición más importantes en el desarrollo de osteonecrosis por BFF en los maxilares son:

- El tipo y el total de dosis de BFF.
- Antecedentes de trauma.
- Antecedentes de cirugía .
- Antecedentes de extracción dental.
- Infección dental.

La mayoría de los casos (60%) suceden tras extracción dental y el resto (40%) están relacionados con infección o traumatismo dental o maxilar.

Las dosis indicadas en tratamientos oncológicos son doce veces más altas que las indicadas para osteoporosis, por lo que el riesgo de desarrollar osteonecrosis es mayor. Se ha observado que con clodronato no hay presencia de osteonecrosis⁵⁶. En cambio se ha observado que el mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis maxilares está relacionado con la toma de ácido zoledrónico, probablemente debido a la larga vida media del fármaco.

En cuanto al tratamiento de la osteoporosis con BFF es importante resaltar el largo periodo durante el cual la paciente está medicándose con BFF, lo cuál también es un factor de riesgo a tener en cuenta.

TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento de las osteonecrosis por BFF todavía no hay nada concluyente; no hay ensayos clínicos que asienten las pautas más adecuadas de tratamiento ante esta situación⁵⁷.

El objetivo principal es evitar que se desarrollen las osteonecrosis a través de pautas preventivas, sometiendo al paciente a un estudio clínico y radiográfico por parte del odontólogo previo al tratamiento con BFF :

- Control y tratamiento de infecciones activas, extrayendo dientes en mal estado (no restaurables, movilidad severa, terceros molares con pericoronaritis).
- Tratamiento conservador y endodóntico de dientes restaurables.
- Tratamiento periodontal para eliminar inflamación de tejidos peridentarios⁵⁷.

Una vez empezado el tratamiento con BFF el paciente debe ser revisado y controlado por el odontólogo para controlar aparición de caries u otras infecciones que puedan suponer un riesgo para el paciente, realizándose tratamiento conservador y no traumático; sobre todo aquellos que lleven más de seis meses de tratamiento. Se debe considerar la realización de una limpieza dental cuidadosa y el uso preventivo de clorhexidina y flúor, así como la instauración de medidas higiénicas estrictas. Deben hacerse precozmente todas las restauraciones precisas y evitar la aparición de focos infecciosos. Si el diente no fuera restaurable es preferible hacer la endodoncia y amputación de la corona que la extracción.

Los tratamientos endodónticos deben hacerse con sumo cuidado, sin traumatizar el periodonto apical, pues hay casos descritos de osteonecrosis asociados a endodoncias, en pacientes con tratamiento de BFF.

Los procedimientos quirúrgicos durante el tratamiento con BFF están contraindicados. Pero si es necesario someterse a cirugía, es recomendable la retirada del BFF, aunque no se sabe con certeza si la retirada del BFF va a prevenir la aparición de osteonecrosis, ya que su vida media es larga. La cirugía debe ser atraumática, lograr un cierre por primera intención, y debemos pautar antibiótico, siendo el de elección la penicilina y sus derivados. La clindamicina sola no está recomendada por su escasa actividad contra los *Actinomyces*, *Eikenella Corrodens* y especies similares que colonizan el hueso oral expuesto. En su lugar se aconseja para pacientes alérgicos a penicilina una combinación de quinolona y metronidazol.

Ante un paciente que ha desarrollado osteonecrosis por BFF no existe una pauta claramente establecida a seguir, pues no hay tratamientos definitivos que resuelvan la presencia de osteonecrosis por BFF. En la actualidad, pacientes que han desarrollado osteonecrosis por BFF, son tratados con legrado de la lesión y eliminación de secuestro óseo, antibioterapia (penicilina o derivados y en caso de alergia a penicilina quinolona junto con metronidazol) y enjuagues con clorhexidina,

observando regresión del dolor y de la lesión en muchos casos, habiendo otros casos en que no se han conseguido resultados satisfactorios.

Resecciones amplias de la lesión no han obtenido buenos resultados e incluso en muchas ocasiones han aumentado la extensión de la necrosis ósea debido a la dificultad de obtener márgenes de hueso sano.

El tratamiento previo a la resección quirúrgica de la lesión con cámaras de oxígeno hiperbárico puede ayudar a favorecer los resultados, pero hay casos en los que no se ha visto ninguna mejoría en el tratamiento^{27,28,33,34}.

Por todo esto, la terapia preventiva debe ser agresiva y debe incluir: extracciones dentarias, cirugía periodontal, tratamiento endodóntico en dientes con viabilidad asegurada, control de caries, etc.

En cuanto a la colocación de prótesis, si éstas fuesen necesarias, deben ser lo más ajustadas posibles, para evitar traumatizar la mucosa y el hueso.

CONCLUSION

Las osteonecrosis óseas son efectos adversos importantes de los bifosfonatos, sobre todo de los aminobifosfonatos. La mayoría de osteonecrosis se han desarrollado en pacientes con mieloma múltiple o metástasis de cáncer, pero también se ha observado, aunque menos, en pacientes en tratamiento por osteoporosis.

Es importante establecer una pauta preventiva previa al tratamiento con bifosfonatos que incluya extracciones de piezas dentarias no restaurables, tratamiento conservador de piezas con caries, tratamiento periodontal etc.

Durante el tratamiento con bifosfonatos están contraindicadas las extracciones dentales y cualquier procedimiento quirúrgico con el fin de evitar la aparición de osteonecrosis posteriores a las mismas.

No existen tratamientos que resuelvan las osteonecrosis en su totalidad, pero se ha observado mejoría con legrado óseo combinado con enjuagues de clorhexidina y antibioterapia con penicilina o derivados. En alérgicos a penicilina se recomienda combinación de quinolona y metronidazol.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.* 1998;19:80-100.
- 2- Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med* 2002;2:571-7.
- 3- Martins M, Issa G, Koga D, et al. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: report of 3 cases.
- 4- Flanagan AM, Chambers TJ. Inhibition of bone resorption by bisphosphonates: Interactions between bisphosphonates, osteoclasts, and bone. *Calcif Tissue Int* 1991;49:407-15.
- 5- Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Toodman GD et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995;10:1478-87.
- 6- Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin TJ. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 1993;91:2004-11.
- 7- Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997;29:55-62.
- 8- Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62:6538-44.
- 9- Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1700-7.
- 10- Bauss F, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone disease: a review of preclinical data. *Anticancer Drugs* 2005;16:107-8.
- 11- Kunzmann V, Bauer E, Feurle J, Weissinger F, Tony HP, Wilhelm M. Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood.* 2000;96:384-92.
- 12- Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-200.

- 13- Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 2003;33:301-7.
- 14- Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Yet al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:898-908.
- 15- Malik AR, Campbell SH, Toma NM. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1443.
- 16-Boyce BF, Smith L, Fogelman I, Johnston E, Ralston S, Boyle IT. Focal osteomalacia due to low-dose diphosphonate therapy in Paget's disease. *Lancet* 1984;1:821-4.
- 17- Hernández JL. Bifosfonatos intravenosos y osteoporosis. En: Riancho JA, González J. *Manual Práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*. Madrid: Jarpyo Editores; 2004. p. 190.
- 18- Bounameaux HM, Schifferli J, Montani JP, Jung A, Chatelanat F. Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet* 1983;1:471.
- 19- González-Moles MA, Bagán-Sebastián JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2000;29:514-8.
- 20- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
- 21- Jiménez Y, Bagán JV. Bisphosphonates, as a new cause of drug-induced jaw osteonecrosis: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10:88-91.
- 22- Bagán JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchos JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-3.
- 23- Pastor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Pérez A, Sebatión-Lopez C. Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos. Presentación de tres nuevos casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:57-60.
- 24- Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005;182:413-5.
- 25- Migliorati CA. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:135.

- 26- 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;62:527-34.
- 27- Estilo CS, Van Poznak CH, Williams T, Evtimovska E, Tkach L, Halpern JL, et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients treated with bisphosphonates: a retrospective study [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;22:750.
- 28- 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;63:1567-75.
- 29-Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005;104:83-93.
- 30- Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust.* 2005;182:417-8.
- 31- Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases [Letter]. *Oral Oncol.* 2006; 42:327-9.
- 32- Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral Dis.* 2005;11:365-9.
- 33- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos 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;23:8580-7.
- 34- Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc.* 2005;136:1675-81.
- 35- Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol.* 2006;81:73-5.
- 36- Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1104-7.
- 37- Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis

- of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity *Am J Med.* 2004;117:440-1.
- 38- Vannucchi AM, Ficarra G, Antonioli E, Bosi A. Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005;128:738.
- 39- Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates *N Engl J Med.* 2005;353:99-102.
- 40- Viale PH, Lin A. Exposed bone in oral cavities. *Clin J Oncol Nurs.* 2005;9:355-7.
- 41- Carter G, Goss AN, Doeckel C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust.* 2005;182:413-5.
- 42- Philipone E. Nonhealing extraction site. *Gen Dent.* 2005;53:161, 163.
- 43- Thronson RR, Healy SM, Zwickley MR. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Tex Dent J.* 2005;122:960-5.
- 44- Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc.* 2005;136:1669-74.
- 45- Polizzotto MN, Cousins V, Schwarer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol.* 2006;132:114.
- 46- Sarathy AP, Bourgeois SL Jr, Goodell GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Endod.* 2005;31:759-63.
- 47- 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;34:613-7.
- 48- Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. *J Endod.* 2005;31:831-4.
- 49- Gibbs SD, O'Grady J, Seymour JF, Prince HM. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. *Med J Aust.* 2005;183:549-50.
- 50- Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac Surg.* 2005;33:395-403.

- 51- Yeo AC, Lye KW, Poon CY. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Singapore Dent J. 2005;27:36-40.
- 52- Marunick M, Miller R, Gordon S. Adverse oral sequelae to bisphosphonate administration. J Mich Dent Assoc. 2005;87:44-9.
- 53- Sitters MA, Caldwell CS. Bisphosphonates, dental care and osteonecrosis of the jaws. Tex Dent J. 2005;122:968-72.
- 54- 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;32:1123-8.
- 55- Pastor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Pérez A, Sebastián-López C. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006;11:E76-9.
- 56- Starck WJ, Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after bisphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. Int J Oral Maxillofac Implants. 1995;10:74-8.
- 57- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med, 2006; 144: 753-761.