

**Gestión dental de pacientes sometidos a terapia oral con bisfosfonatos:
recomendaciones del panel de expertos**

Informe del Consejo de Asuntos Científicos

American Dental Association

Julio de 2008

Copyright © 2006, 2008 American Dental Association. Reservados todos los derechos.

AGRADECIMIENTOS

Miembros del panel de expertos

Beatrice J. Edwards, MD, FACP

Departamento de medicina y cirugía ortopédica.

Escuela de medicina Feinberg, Northwestern University

John W. Hellstein, DDS, MS

Departamento de patología oral, radiología/medicina

Universidad de Iowa

Peter L. Jacobsen, PhD, DDS

Departamento de patología y medicina

Escuela de odontología Arthur A. Dugoni

University of the Pacific

Steven Kaltman, DMD, MD

Departamento de cirugía oral

Facultad de medicina dental de Nova Southeastern University

Angelo Mariotti, DDS, PhD

Departamento de periodontología

Facultad de odontología de la Universidad Estatal de Ohio

Cesar A. Migliorati, DDS, MS, PhD

Departamento de ciencias de diagnóstico y medicina oral, facultad de medicina dental de la Nova
Southeastern University

Colaboradores

Dennis W. Raisch, PhD, RPh

Director de centro asociado, asuntos científicos

Programa cooperativo de estudios de la administración de veteranos

Centro de coordinación clínica de investigación farmacéutica

Albuquerque, NM

Charles L. Bennett, MD, PhD

Profesor, división de hematología/oncología

Northwestern University

Sistemas sanitarios de Chicago VA

Centro VA para la gestión de cuidados crónicos complejos

Robert H. Lurie, centro integral del cáncer

Chicago, IL

1 *Introducción*

1.1 Nomenclatura

La osteonecrosis se define en el Diccionario Médico de Dorland como la necrosis del hueso debida a la obstrucción de su riego sanguíneo. La osteonecrosis de la mandíbula (ONJ) puede producirse por radioterapia de la cabeza y el cuello, terapia crónica a base de corticosteroides, infección con el virus del herpes zoster en pacientes inmunocomprometidos, infecciones no controladas y traumatismos severos. Los diversos agentes etiológicos que producen ONJ determinan la nomenclatura de la afección, como osteonecrosis por radiación, osteonecrosis por esteroides y osteonecrosis vírica. El término osteonecrosis relacionada con los bisfosfonatos (BON) procede de un informe publicado en el boletín de la asociación dental americana (*Journal of the American Dental Association*). Las diferencias en las denominaciones utilizadas para identificar la osteonecrosis relacionada con un bisfosfonato incluyen la ONJ, la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bisfosfonatos (BRONJ), la osteonecrosis de la mandíbula inducida por bisfosfonatos (BIONJ) y la osteonecrosis de la mandíbula asociada a los bisfosfonatos (BONJ). Para eliminar la ambigüedad de las denominaciones y fomentar la uniformidad internacional, el panel de expertos propone utilizar una nomenclatura estandarizada para el diagnóstico de la osteonecrosis asociada a los bisfosfonatos (BON).

1.2 Antecedentes

Desde 2003 han aparecido informes de BON relacionados con el uso del ácido zoledrónico (Zometa) y el pamidronato (Aredia) en la literatura^{2,3}. El ácido zoledrónico y el pamidronato son bisfosfonatos intravenosos que se administran cada tres o cuatro semanas para tratar determinados cánceres (principalmente mieloma múltiple, metástasis óseas y cáncer de mama o próstata). Recientemente se han aprobado las inyecciones trimestrales y anuales de bisfosfonatos intravenosos para el tratamiento de la osteoporosis. Se han diagnosticado más casos de osteonecrosis de la mandíbula (BON) asociada a los bisfosfonatos después de un procedimiento odontológico invasivo, como una exodoncia.

Además, aunque menos frecuente, la BON parece producirse espontáneamente en pacientes que toman estos medicamentos⁴.

Siguen sin conocerse los riesgos de desarrollar BON a pesar de los intentos de cuantificarlos. Las limitaciones de los estudios, como su diseño retrospectivo, duraciones inadecuadas y problemas relacionados con el informe voluntario de los casos, han limitado las estimaciones de la incidencia para la población en general. A continuación se resumen los estudios que han intentado estimar los riesgos de BON.

La frecuencia aproximada de uno en 140.000 años de vida de exposición relacionada con los fármacos de administración oral se basaba originalmente en los casos de BON comunicados a las empresas farmacéuticas^{5,6,7}. A partir de 2006, Mavrokokki estudió en perspectiva la ocurrencia de BON en Australia. Los casos se identificaban mediante la presencia de hueso expuesto en la mandíbula/maxilar durante al menos seis semanas. Esta serie de casos, que incluye la verificación de las prescripciones de fármacos, estimó que la incidencia relacionada con el uso de alendronato oral era de uno de cada 8.470 casos frente a uno de cada 2.260 casos (0,01 frente al 0,04 por ciento). El riesgo de desarrollar BON se multiplicó por más de cuatro cuando los pacientes se sometieron a una exodoncia. El tiempo medio de uso del alendronato fue de dos años antes de la aparición de BON⁸.

Novartis patrocinó una prueba de control aleatorio que estudiaba los efectos del zoledronato de administración anual intravenosa para el tratamiento de la osteoporosis en 7.714 mujeres postmenopáusicas. Los resultados del estudio demostraron la eficacia clínica para prevenir las fracturas vertebrales y de caderas. En el estudio, de tres años de duración, no se comunicó ningún caso de BON. No obstante, una búsqueda retrospectiva en la base de datos de sucesos adversos identificó dos posibles casos de osteonecrosis de la mandíbula (definida como la presencia de hueso expuesto durante más de seis semanas), un caso en el grupo de tratamiento y una incidencia en el grupo de placebo^{9,10}.

Actualmente no existen datos suficientes para determinar el riesgo de BON relacionado con la inyección anual de zoledronato para el tratamiento de la osteoporosis.

Algunos estudios sobre el riesgo de desarrollar BON sugieren que el riesgo es bajo. Un estudio alemán declaró tres casos de BON entre 780.000 pacientes que recibían un tratamiento con bisfosfonato oral para la osteoporosis¹¹. Este estudio puede ser limitado, ya que los autores utilizaron informes sobre casos proporcionados al registro central alemán de necrosis de la mandíbula al Charité Hospital. Como los médicos proporcionan voluntariamente estos informes sobre casos, es posible que se infravalore el número de casos de BON.

Los autores de un estudio canadiense¹² utilizaron un ratio de riesgo para describir la probabilidad del desarrollo de osteonecrosis aséptica (AON) en pacientes que toman bisfosfonatos orales en comparación con pacientes que no toman bisfosfonatos orales. Dicho estudio, que utilizó las bases de datos de la administración sanitaria de 87.837 pacientes, arrojó un ratio de riesgo de 2,87 (95 por ciento de confianza en el intervalo de 1,17-5,05) de desarrollar AON en pacientes que usen o hayan usado alendronato, etidronato y risedronato. Otro estudio, que analizó los datos de las solicitudes de reembolso de gastos médicos estadounidenses de 714.217 pacientes¹³, identificó un aumento del riesgo de sufrir afecciones inflamatorias y procedimientos quirúrgicos de la mandíbula en usuarios de bisfosfonatos intravenosos relacionados con terapias del cáncer, pero no en usuarios de bisfosfonatos orales. Ambos estudios son limitados debido a que se basan en la información de las solicitudes de reembolso de los gastos médicos, lo que plantea retos metodológicos para una cobertura exacta de los datos. El estudio canadiense también puede estar limitado debido a que los autores carecían de un código específico para la clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud (ICD) para BON. En su lugar, relegados al uso del código AON, es probable que los autores incluyeran otros casos de osteonecrosis (como la necrosis avascular de la cadera). En el estudio estadounidense es posible que las lesiones menos graves relacionadas con la forma oral del fármaco fueran atendidas por odontólogos independientes, que no suelen informar de las reclamaciones utilizando los códigos ICD-9 y CPT, mientras que las lesiones más graves relacionadas con los bisfosfonatos intravenosos usados en terapias contra el cáncer fueron gestionadas en instituciones que sí utilizan los códigos ICD-9 y CPT.

No se detectó osteonecrosis de la mandíbula en grandes estudios clínicos aleatorios ni en estudios de seguridad de 7 a 10 años de duración con risedronato y alendronato¹⁴. No obstante, no es extraño que aparezcan reacciones negativas a los fármacos poco frecuentes durante estudios de marketing posteriores.

Tabla 1. Resumen de estudios publicados que estiman la ocurrencia de BON en usuarios de bisfosfonato oral

Estudio	Recogida de datos	Conclusiones	Estimaciones de la ocurrencia de BON en usuarios de bisfosfonato oral
Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M. Bisphosphonattherapie assoziierte. Kiefernekrosen Deutsches Arzteblatt 2006;46:A3078-A3080.	Informes al registro central alemán de necrosis de la mandíbula al Charité Hospital.	3 informes de BON en 780.000 pacientes que toman bisfosfonatos orales.	1 de 263.158 (0,00038 %)
Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:415-23.	Estudio enviado a todos los miembros de la asociación de cirujanos orales y maxilofaciales de Australia y Nueva Zelanda. Definición del caso: zona de hueso expuesto en la región de la mandíbula que no se recupera en 6 semanas en pacientes de un bisfosfonato para una afección ósea. El número total de prescripciones fue proporcionado por Medicare Australia.	Un caso de BON cada 8.470 pacientes frente a uno cada 2.260 pacientes que toman alendronato oral. Si se realizaron exodoncias, la frecuencia aumenta hasta uno cada 1.130 pacientes frente a uno cada 296.	Sin exodoncias Uno de cada 8.470 pacientes frente a uno de cada 2.260 (0,01 frente al 0,04 %) Con exodoncias Uno de cada 1.130 pacientes frente a uno de cada 296 (0,09 frente al 0,34 %)
Black DM et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2007;356(18):1809-22.	Prueba con control aleatorio con inyección anual de zoledronato para la terapia de la osteoporosis.	Ninguna ocurrencia espontánea de BON durante el estudio.	0
Grbic JT et al. Incidence of Osteonecrosis of the Jaw in Women with Postmenopausal Osteoporosis in the Health Outcomes and Reduced Incidence With Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial. J Am Dent Assoc 2008;139:32-40.	Seguimiento durante tres años de 7.714 mujeres que recibieron 5 mg de zoledronato intravenoso o un placebo en el estudio HORIZON PFT.	Una revisión retrospectiva de la base de datos identificó dos posibles casos de BON, uno en el grupo del zoledronato y otro en el grupo de control.	0
Etminan M, Aminzadeh K, Matthew IR, Brophy JM. Use of Oral Bisphosphonates and the Risk of Aseptic Osteonecrosis: A Nested Case-Control Study. J Rheumatol 2008;35:1-5.	Base de datos de la administración sanitaria de 87.837 pacientes. Incluye todos los casos de osteonecrosis aséptica.	267 casos por millón de años de vida de exposición. El ratio de riesgo es de 2,87 (95 % de confianza en el intervalo 1,17-5,05).	Uno de cada 3.745
Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate Use and the Risk of Adverse Jaw Outcomes. J Am Dent Assoc 2008;139:23-40.	Datos de reclamaciones médicas estadounidenses de 714.217 pacientes	Aumenta el riesgo de afecciones inflamatorias y procedimientos quirúrgicos de la mandíbula para usuarios de bisfosfonatos intravenosos,	0

		pero no aumenta el riesgo para los usuarios de bisfosfatos orales.	
--	--	--	--

Aunque es pronto en el escenario de la investigación, la relación entre la exposición a los bisfosfonatos y la ocurrencia de osteonecrosis de la mandíbula parece seguir los criterios de Bradford Hill sobre la causalidad¹⁵: *fortaleza de asociación*, es decir, las personas sometidas a terapia con bisfosfonatos parecen presentar una incidencia superior de BON que aquellas que no reciben esta terapia; *asociación temporal*, es decir, la exposición a los bisfosfonatos precede a la ocurrencia de BON; un *gradiente biológico*, donde las dosis mayores de bisfosfonatos producen apariciones de BON más rápidas y graves^{16,17,18}; *consistencia*, es decir, el efecto (BON) ha sido observado por varios investigadores^{19,20,21,22,23,24}; *especificidad*, es decir, BON se observa en cánceres y en enfermedades metabólicas de minerales y huesos (osteoporosis y la enfermedad ósea de Paget); y *plausibilidad biológica*, es decir, el suceso está definido por el mecanismo de acción del fármaco.

Aunque los bisfosfonatos ofrecen ventajas en el tratamiento a corto plazo (menos de seis meses) de la enfermedad periodontal y la necrosis avascular de la cadera^{25,26,27,28}, el tiempo medio de la aparición de BON en pacientes que toman alendronato parece ser de más de dos años. Además, dos de los estudios que mencionan ventajas examinaron los efectos de la administración local de bisfosfonatos. Recientes estudios en animales (roedores) arrojaron resultados preliminares sobre que el uso de alendronato y zoledronato producía una alteración de la angiogénesis y retrasaba la formación ósea, lo que reducía la recuperación después de una exodoncia^{29,30}. El uso prolongado del bisfosfato en humanos (más de tres años) puede provocar el desarrollo de osteoclastos muy multinucleados, con un funcionamiento deficiente, condensación nuclear y mala adherencia a la superficie del hueso³¹. Un reciente estudio en perros descubrió que un tratamiento diario con bisfosfonato oral durante tres años reducía considerablemente la renovación ósea e incrementaba la incidencia de necrosis en la matriz ósea de la mandíbula³².

Tabla 2. Bisfosfonatos orales e intravenosos

Nombre comercial	Fabricante	Nombre genérico
Formulaciones orales		
Actonel	Procter & Gamble	risedronato
Bonefos	Micromedex	clodronato (no se comercializa en Estados Unidos)
Boniva	Roche/GlaxoSmithKline Pharmaceuticals	ibandronato
Didronel	Procter & Gamble Pharmaceuticals	etidronato
Fosamax	Merck & Co.	alendronato
Fosamax Plus D	Merck & Co.	alendronato
Skelid	Sanofi-aventis	tiludronato
Formulaciones intravenosas		
Aredia (terapia contra el cáncer)	Novartis	pamidronato
Bonefos (terapia contra el cáncer)	Schering AG	clodronato
Boniva IV (inyección trimestral para la osteoporosis)	Roche/GlaxoSmithKline	ibandronato
Reclast (inyección anual para la osteoporosis)	Novartis	ácido zoledrónico
Zometa (terapia contra el cáncer)	Novartis	ácido zoledrónico

Posibles factores de riesgo y comorbilidades declarados en el prospecto son: el uso de corticosteroides,^{33,34} diabetes mellitus³⁵, periodontitis aparente de forma clínica y radiográfica, exodoncias³⁶ y fumar³⁷. Pueden darse usuarios de alendronato que desarrollen BON tan pronto como 22 meses después del inicio de la terapia, aunque la mayoría de los casos se producen después de una terapia prolongada (más de cinco años). Como la incidencia de BON y sus factores de riesgo concomitantes son relativamente desconocidos,

los dentistas están comprensiblemente preocupados sobre cómo gestionar apropiadamente a los pacientes que reciban terapia con bisfosfonatos orales. Este panel de expertos se reunió para desarrollar recomendaciones clínicas para los dentistas que tratan a esta población de pacientes.

1.3 Incorporar las recomendaciones del panel de expertos a la toma de decisiones clínicas

Estas recomendaciones pretenden servir como recurso para que los dentistas complementen su propio juicio profesional, los datos obtenidos de la literatura dental y médica, y la información obtenida del médico que trata al paciente. Las recomendaciones deben ponderarse con el juicio profesional del médico y las necesidades y preferencias particulares del paciente.

1.4 Panel de expertos

Los panelistas fueron seleccionados por el Consejo de Asuntos Científicos de la American Dental Association según sus conocimientos expertos en el asunto relevante y según sus respectivas especialidades dentales o médicas. Se exigió a todos los panelistas que firmaran una declaración que afirmara que ni el panelista ni su cónyuge ni hijos dependientes tenían especial interés financiero que pudiera afectar razonablemente al desarrollo de estas recomendaciones.

1.5 Justificación para el desarrollo de las recomendaciones del panel de expertos para la gestión dental de pacientes con terapia de bisfosfonatos orales

En 2005, Novartis y la FDA emitieron recomendaciones farmacéuticas sobre ONJ, una afección observada en enfermos de cáncer que recibían tratamiento con bisfosfonato intravenoso³⁸. Las precauciones también suscitaron preocupaciones sobre pacientes que reciben tratamiento dental invasivo mientras toman bisfosfonatos orales para la osteopenia, la osteoporosis y la enfermedad ósea de Paget.

Es importante reiterar que, basándose en la literatura actual y en los casos declarados hasta ahora, el riesgo de que un paciente desarrolle BON es ínfimo con terapia de bisfosfonato oral en comparación con la terapia de bisfosfonato intravenoso en los pacientes de cáncer. Por lo tanto, la mayoría de los casos de BON declarados se produce en pacientes que reciben los fármacos por vía intravenosa para terapia contra el cáncer. Por el momento no hay estudios que aborden adecuadamente la incidencia de BON. Los estudios han estimado que BON se produce en alrededor de un 20 por ciento de pacientes que reciben bisfosfonatos intravenosos para terapia contra el cáncer (después del uso prolongado de zoledronato) y entre el cero y el 0,34 por ciento de pacientes que toman el fármaco por vía oral^{8;Error! Marcador no definido.,36}. Aunque el total en Estados Unidos de prescripciones de bisfosfonatos orales en 2006 superó los 30 millones³⁹, menos del 10 por ciento de los casos de BON se asocian a pacientes que toman bisfosfonatos administrados por vía oral^{4,8}. En los casos de BON relacionados con la formulación oral de los fármacos, no solo se declararon menos casos, sino que en los casos documentados en un solo estudio reducido, los rasgos clínicos parecían ser menos graves y todos se resolvieron con el tratamiento.

Sigue sin conocerse el vínculo patofisiológico entre los bisfosfonatos y el desarrollo de BON. Se ha sugerido que el efecto puede deberse parcialmente a una inhibición de la angiogénesis y la formación ósea después de la extracción dentaria. Son necesarios más estudios de confirmación para respaldar dicha hipótesis. Merece la pena observar que en algunas situaciones, los signos y síntomas clínicos presentados como patología dental podrían indicar que el proceso de osteonecrosis ya estaba activo. De este modo, las extracciones pueden ser el resultado final, pero no necesariamente un factor causante discreto en este escenario. También se especula con que los bisfosfonatos acumulados en el hueso sean directamente tóxicos para los tejidos que los cubren⁴⁰. Las dosis intravenosas empleadas para tratar el cáncer, que pueden ser diez veces superiores a las dosis utilizadas para tratar la osteoporosis, están relacionadas con una mayor incidencia de BON. Estas dosis más altas se asocian a casos más graves, quizá debidos tanto a las mayores dosis del fármaco como al aumento de la biodisponibilidad a través de la dosificación intravenosa. Menos del uno por ciento de la dosis de un bisfosfonato oral es absorbida por el tracto gastrointestinal, mientras que más del 50 por ciento de la dosis en un bisfosfonato intravenoso está biodisponible para su incorporación a la matriz ósea^{41,42}.

Basándose en la información disponible, el riesgo de desarrollar BON es muy superior para los pacientes de cáncer con terapia mediante bisfosfonato intravenoso que para los pacientes con terapia mediante bisfosfonato oral. Por lo tanto, las recomendaciones clínicas son específicas para el tipo de terapia mediante bisfosfonato que se administre. Un panel de expertos desarrolló recomendaciones para los pacientes de cáncer bajo terapia intravenosa en 2004⁴³. Desde entonces, la *American Academy of Oral Medicine* (academia estadounidense de medicina oral) ha publicado un informe de posición sobre la gestión del cuidado de pacientes con BON. La *American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology* (academia estadounidense de patología oral y maxilofacial), la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (asociación estadounidense de cirujanos orales y maxilofaciales) y la *American Society for Bone and Mineral Research* (sociedad estadounidense de investigación ósea y metabolismo mineral) también han publicado informes sobre BON^{44,45,46}. *Los lectores deben consultar estos documentos para obtener recomendaciones sobre la gestión de pacientes de cáncer en terapia mediante bisfosfonato intravenoso y pacientes con BON.* La *American Society of Bone and Mineral Research*⁴⁷, la *National Osteoporosis Foundation* (fundación nacional de la osteoporosis)⁴⁸, la *American Association of Endodontists* (asociación estadounidense de endodontistas)⁴⁹ y el *American College of Rheumatology* (colegio estadounidense de reumatología)⁵⁰ también han tratado estos aspectos.

1.6 La osteoporosis y la terapia mediante bisfosfonatos

La osteoporosis es una importante causa de mortalidad, dependencia funcional y hospitalización en los mayores estadounidenses. En 2004, el informe del director general de sanidad estadounidense sobre salud ósea y osteoporosis recalcó la necesidad de la sanidad pública de abordar la osteoporosis y evitar sus consecuencias para la salud. Una de cada dos mujeres sufrirá una fractura relacionada con la osteoporosis (como fracturas de muñeca, columna o cadera) en su vida.

Más de 10 millones de estadounidenses por encima de 50 años de edad tienen osteoporosis, mientras que otros 34 millones corren el riesgo de padecerla. En 2020, se estima que más de 60 millones de estadounidenses sufrirán osteopenia u osteoporosis⁵¹. Como la disminución de la densidad ósea debilita el hueso, el riesgo de fractura en los pacientes con osteoporosis aumenta considerablemente. Cada año, la afección ósea supone 1,5 millones de nuevas fracturas. De estas fracturas, 250.000 son fracturas de cadera que ocasionan tasas de mortalidad que superan el 20 por ciento en mujeres y el 30 por ciento en hombres, hospitalizaciones recurrentes, aumento de visitas a la consulta y a menudo la necesidad de cuidado en instalaciones de tratamiento prolongado. En las personas con fracturas de cadera, menos del 25 por ciento recuperan la funcionalidad completa^{52,53}. Las fracturas de vértebras, que son más frecuentes que las fracturas de cadera, causan dolor de espalda, enfermedad pulmonar restrictiva y mortalidad por neumonía.

El coste de la osteoporosis alcanza los 17.000 millones de dólares anuales en los Estados Unidos. A medida que envejece la población, el número de fracturas de cadera y los gastos relacionados en los Estados Unidos podrían triplicarse antes de 2020. Se estima que los bisfosfonatos orales evitarán el 50 por ciento de todas las fracturas vertebrales (250.000) y del 35 al 50 por ciento de las fracturas no vertebrales (entre 350.000 y 500.000 fracturas de cadera y extremidades) cada año.

Dados los riesgos relacionados con la osteoporosis y las ventajas probadas de la terapia con bisfosfonato oral, el médico y el paciente deberían discutir a fondo cualquier decisión de alterar el uso de estos medicamentos.

1.7 Presentación clínica de BON

AAOMS utiliza la siguiente definición para describir la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bisfosfonato: hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial persistente durante más de ocho semanas en un paciente que tome o haya tomado un bisfosfonato y no haya recibido radioterapia en la cabeza ni el cuello⁴⁶.

La presentación clínica de BON suele incluir declaraciones variables de dolor, falta del mismo, inflamación e infección de tejidos blandos, pérdida de piezas dentarias, drenaje y hueso expuesto. Los síntomas pueden producirse espontáneamente en el hueso o, más comúnmente, en el lugar de la extracción dentaria. En algunos casos, puede existir osteonecrosis pero no ser clínicamente visible. El paciente asintomático con BON puede tener la enfermedad durante semanas o incluso meses sin saberlo hasta que un examen revela el hueso expuesto en la mandíbula del paciente. Asimismo, los síntomas de BON pueden asemejarse a los de una afección dental o periodontal. Un paciente puede solicitar atención debido a un dolor oral. Puede no existir una infección. Los síntomas de BON no se resuelven con el tratamiento dental y periodontal habitual. En tal caso, si se sabe que el paciente está recibiendo terapia con bisfosfonato, BON debe considerarse un diagnóstico diferencial, incluso ante la ausencia de hueso expuesto.

Si un médico sospecha que un paciente puede tener BON, debe ponerse en contacto con el programa MedWatch de la FDA en la página www.fda.gov/MedWatch/report.htm o llamando al 800-FDA-1088.

2 Conclusiones del panel

Basándose en la revisión de la literatura científica disponible y en la opinión de los expertos, el panel alcanzó las siguientes conclusiones:

El riesgo de que un paciente desarrolle BON mientras recibe bisfosfonato oral parece ser bajo. Por el momento no hay estudios que aborden adecuadamente su incidencia. Hasta el momento, los escasos estudios utilizan una amplia variedad de métodos, todos ellos con posibles limitaciones y llegan a distintas estimaciones. Sin buena información sobre la incidencia de BON resulta difícil predecir el riesgo de un paciente; las estimaciones van de uno de cada 2.260 casos de BON para usuarios de bisfosfonato oral (tabla 1).

BON puede producirse de manera espontánea, pero suele estar asociada a afecciones médicas y dentales específicas, incluidos procedimientos dentales o afecciones que aumentan el riesgo de traumatismos óseos. Más comúnmente, BON está relacionada con procedimientos óseos invasivos, como las exodoncias^{3,4}. La vejez (más de 65 años), la periodontitis, el uso de corticosteroides para afecciones crónicas, el uso prolongado de bisfosfonatos (más de dos años), fumar y la diabetes se han relacionado con un mayor riesgo de padecer BON^{8,23,35,37}. Un estudio reciente (que controlaba los efectos de varios factores de confusión conocidos o posibles) halló que fumar y la obesidad eran factores de riesgo para el desarrollo de BON en enfermos de cáncer que reciben ácido zoledrónico intravenoso⁵⁴.

3 Recomendaciones del panel para la gestión dental de pacientes que reciben terapia con bisfosfonato oral

Estas recomendaciones se centran en procedimientos quirúrgicos conservadores, la técnica estéril apropiada, el uso apropiado de desinfectantes orales y los principios de terapia antibiótica efectiva. Debido a la escasez de datos clínicos sobre la gestión oral de los pacientes sometidos a terapia con bisfosfonato oral, estas recomendaciones se basan principalmente en la opinión de expertos.

Estas recomendaciones van dirigidas a ayudar a los odontólogos a tomar decisiones clínicas. Estas recomendaciones deben ponderarse con el juicio profesional del médico y las necesidades y preferencias particulares del paciente. Se recomienda a los odontólogos que visiten www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp antes de tratar a pacientes que tomen bisfosfonatos por vía oral. A medida que dispongamos de más información, se actualizarán estas recomendaciones, si resulta apropiado.

3.1 Recomendaciones generales

En general, el tratamiento odontológico habitual no debe modificarse exclusivamente debido al uso de bisfosfonatos por vía oral.

Todos los pacientes deben someterse a exámenes odontológicos rutinarios. Los pacientes a los que se prescriban bisfosfonatos por vía oral y no reciban cuidados odontológicos regulares se beneficiarán de un examen oral completo antes o al principio de su régimen terapéutico con bisfosfonato.

Debe informarse a todos los pacientes que toman el fármaco de que:

- El uso de bisfosfonato por vía oral los somete a un reducido riesgo de desarrollar BON. Se desconoce la incidencia real, con estimaciones entre cero y uno por cada 2.260 casos para usuarios de bisfosfonato por vía oral (tabla 1).
- El reducido riesgo de desarrollar BON puede minimizarse pero no eliminarse.

- Un programa de salud oral consistente en unas buenas prácticas de higiene oral y un cuidado odontológico regular puede ser el enfoque óptimo para reducir el riesgo de desarrollar BON.
- Actualmente no se dispone de ninguna técnica de diagnóstico verificada para determinar si los pacientes se enfrentan a un mayor riesgo de desarrollar BON.
- Interrumpir la terapia con bisfosfonato podría no eliminar los riesgos de desarrollar BON.

También deberá informarse al paciente del tratamiento odontológico necesario, los tratamientos alternativos, como se relaciona cualquier tratamiento con el riesgo a desarrollar BON, los demás riesgos relacionados con las distintas opciones de tratamiento y el riesgo de renunciar al tratamiento, incluso de manera provisional. Deberá instarse al paciente a consultar a su médico acerca de los riesgos para la salud relacionados con la interrupción del tratamiento con bisfosfonato. Todas las decisiones en relación a la utilización de medicamentos prescritos para afecciones médicas deben discutirse con el médico que los prescribe.

BON puede producirse de forma espontánea debido a una enfermedad dental o derivado de una terapia odontológica. Por lo tanto, debe informarse a los pacientes que tomen bisfosfonatos por vía oral de que se pongan en contacto con su dentista si se desarrolla algún problema en la cavidad bucal.

Un objetivo importante en la prevención de BON consiste en limitar la posibilidad de una implicación extensa o multifocal. Aunque no hay pruebas que respalden un enfoque clínico conservador, podría ser prudente proceder de forma conservadora en algunos casos. Esto permitiría al médico obtener información sobre cómo se recupera un paciente en una región relativamente pequeña antes de poner en riesgo varios cuadrantes. Los escenarios comunes incluyen, entre otros, que un paciente necesite exodoncias de todas las piezas para colocar una dentadura postiza o que un paciente necesite una cirugía periodontal de toda la boca. Puede ser beneficioso evaluar la capacidad del paciente para la recuperación ósea utilizando un enfoque conservador y personalizado. Por ejemplo, puede realizarse inicialmente una sola exodoncia o un sextante de cirugía alveolar mientras se trata al paciente con clorhexidina. Debe asumirse que la respuesta de recuperación del paciente es

adecuada una vez se observe la recuperación normal del lugar donde se ha realizado la cirugía. Puede seguir utilizándose clorhexidina si la zona permanece inflamada, irritada o eritematosa. Después de determinar la respuesta de recuperación adecuada aparente del paciente, puede plantearse un plan de tratamiento quirúrgico más acelerado que cubra varios sextantes en una misma sesión.

Las afecciones periapicales, tractos fistulosos, bolsas periodontales purulentas, periodontitis severa y abscesos activos que afecten ya al hueso medular podrían exacerbar la osteonecrosis. Estas regiones deben tratarse de inmediato. Cuando las patologías dentales no sean evidentes, puede aplicarse el enfoque del sextante de prueba. El enfoque sextante a sextante no resulta válido en casos de emergencia, incluso si están afectados varios cuadrantes.

Debe responderse a todas las preguntas de los pacientes en la medida de lo posible. Los odontólogos deben plantearse documentar la discusión de los riesgos, ventajas y opciones de tratamiento con el paciente (ver la discusión anterior) y obtener del paciente la confirmación por escrito de que se ha realizado dicha discusión y el consentimiento del curso de tratamiento elegido. El odontólogo deberá conservar en su archivo esta confirmación y el [consentimiento al tratamiento](#).

3.2 Gestión de afecciones periodontales

Los usuarios de bisfosfonatos que presenten afecciones periodontales activas deben recibir las formas apropiadas de terapia no quirúrgica, que debe combinarse con la reevaluación recomendada comúnmente después de cuatro a seis semanas. Si no es posible atajar la afección, el objetivo del tratamiento quirúrgico deberá ser conseguir acceder a las superficies radiculares. En caso necesario, deberán utilizarse técnicas moderadas de recontorneo óseo. De momento no hay pruebas de que los procedimientos periodontales, como la regeneración guiada de tejidos o los injertos de sustitución ósea aumenten o disminuyan el riesgo a desarrollar BON o el éxito del tratamiento con implantes. El uso de tales técnicas debe meditarde de forma juiciosa basándose en las necesidades del paciente. Es deseable el cierre primario de los tejidos blandos después de los procedimientos quirúrgicos periodontales, cuando sea posible.

Los pacientes sin la enfermedad periodontal deberán recibir terapia preventiva para dicha enfermedad. Los pacientes deberán ser examinados con regularidad.

3.3 Colocación y mantenimiento de implantes

Hay pocos datos sobre los efectos de la colocación de implantes en pacientes que toman bisfosfonatos por vía oral^{55,56}. Un estudio no encontró efectos negativos relacionados con la colocación de implantes y los bisfosfonatos. En una revisión posterior de este estudio⁵⁷ se observaron limitaciones en relación al número total de sujetos empleados y en la duración del estudio.

Como la colocación de implantes requiere la preparación del lugar de la osteotomía, deben meditarse detenidamente los planes de tratamiento. El paciente puede correr un mayor riesgo de desarrollar BON cuando sea necesario utilizar con profusión la colocación de implantes o la regeneración ósea guiada para aumentar el reborde alveolar deficiente para la colocación del implante. Antes de la colocación del implante, el dentista y el paciente deberán discutir los riesgos, las ventajas y las alternativas de tratamiento, que pueden incluir, entre otras, los tratamientos periodontales, endodóncicos o protésicos sin implantación. Como se afirmó anteriormente, debe documentarse esta discusión y obtenerse del paciente la confirmación por escrito de que se ha realizado dicha discusión y su consentimiento para el curso de tratamiento elegido.

El mantenimiento de los implantes debe seguir métodos mecánicos y farmacéuticos aceptados para evitar la periimplantitis, con exámenes regulares del paciente. Deberán considerarse las formas apropiadas de terapia no quirúrgica en combinación con una fase prolongada de terapia inicial para los pacientes con periimplantitis. Si la afección no es atajada, podría ser apropiado realizar una revisión quirúrgica de los tejidos blandos alrededor del implante o implantes; cuando sea necesario, podría considerarse también un recontorneo óseo moderado.

3.4 Cirugía oral y maxilofacial

Cuando haya fallado el tratamiento de enfermedades dentales y/o periodontales, la intervención quirúrgica podría ser la mejor alternativa. Debe informarse a los pacientes que reciban bisfosfonatos orales y que se sometan a procedimientos quirúrgicos invasivos del riesgo, si bien reducido, de desarrollar BON. Deberán discutirse con el paciente los planes de tratamiento alternativo, que incluyen: endodoncias (incluido el tratamiento endodónico seguido de la retirada de la corona clínica), permitir la exfoliación de las raíces (en lugar de su extracción), puentes y dentaduras parciales (en lugar de la colocación de implantes). (Consulte los apartados 3.2 y 3.3 acerca de la discusión y la documentación de los riesgos, ventajas y tratamientos alternativos).

Si es necesario realizar exodoncias o cirugía ósea, deberá considerarse una técnica quirúrgica conservadora con cierre primario del tejido, cuando sea posible. Además, inmediatamente antes y después de cualquier procedimiento quirúrgico que implique al hueso, deberá aplicarse suavemente al paciente un enjuague que contenga clorhexidina hasta que cicatrice. El proceso puede alargarse en función del progreso de la recuperación del paciente. Los antibióticos profilácticos después de un procedimiento quirúrgico deben basarse en el riesgo de infecciones y NO en que el paciente esté tomando un bisfosfonato. No hay pruebas de que el uso de antibióticos sea efectivo para prevenir el desarrollo de BON.

3.5 Endodoncias

Es preferible el tratamiento endodóncico a la manipulación quirúrgica si es posible salvar una pieza dentaria. Deberá utilizarse la técnica de endodoncia habitual. No se recomienda la manipulación más allá del vértice. En algunos casos, dependiendo del riesgo, podrá considerarse el tratamiento endodóncico de piezas no restauradas después de la retirada de la corona clínica, lo que permite la exfoliación pasiva de la punta radicular. Los procedimientos quirúrgicos endodóncicos deben guiarse por la misma recomendación que se utiliza para cualquier procedimiento quirúrgico oral y maxilofacial descrito anteriormente.

3.6 Prostodoncia y odontología restaurativa

No hay pruebas de que la maloclusión o las fuerzas masticatorias aumenten el riesgo de desarrollar BON. Deben realizarse todos los procedimientos restaurativos habituales. Debe cuidarse el correcto ajuste de los aparatos prostodóncicos de los pacientes para evitar ulceraciones y la posible exposición del hueso.

3.7 Ortodoncia

No se han publicado estudios que examinen los efectos de los bisfosfonatos sobre la ortodoncia. Los informes sobre casos mencionan la inhibición del movimiento dental en los pacientes que toman bisfosfonatos^{58,59}. Debe avisarse a los pacientes de esta posible complicación.

3.8 Pruebas CTX y descansos en la medicación

Recientemente se ha aludido al uso de los niveles de suero del producto de degradación del colágeno, el telopéptido carboxiterminal de enlace cruzado tipo I (CTX) del colágeno, como un factor de predicción del riesgo de desarrollar BON. El nivel sérico de CTX y el telopéptido N urinario tipo I (NTX) del colágeno se considera un marcador de la resorción ósea. Los niveles elevados de estos marcadores se asocian a la renovación ósea activa. Los informes sugieren que las decisiones sobre el tratamiento odontológico deben basarse en los resultados de los niveles séricos de CTX/NTX^{60,61}. Estas recomendaciones se basan en observaciones clínicas en una institución y no han sido verificadas. Está por ver si estas recomendaciones serán corroboradas por ensayos clínicos aleatorios bien controlados. Por lo tanto, aunque este panel de expertos reconoce el valor de predecir y mitigar el riesgo

de desarrollar BON en pacientes individuales, hasta que estudios de investigación objetivos documenten y correlacionen la especificidad, el valor predictivo y la fiabilidad de dichas pruebas, no es posible realizar recomendaciones.

4 Recomendación para investigación

Basándose en la literatura actual sobre la patofisiología de BON y en la falta de conocimiento de los factores que producen riesgo de que los pacientes desarrollen BON, el panel recomienda que se realice una investigación sobre los siguientes aspectos:

4.1 Investigación básica

- La investigación básica debe ir dirigida a descubrir los mecanismos moleculares que dan lugar a la formación de BON y la función de los bisfosfonatos en la alteración del remodelado óseo y sus efectos sobre la enfermedad. Las investigaciones sobre la farmacogenética que genera el riesgo de que los pacientes desarrollen BON puede resultar útil para la detección de pacientes con un mayor riesgo.

4.2 Investigación clínica

- Los efectos de la terapia odontológica rutinaria en pacientes que tomen bisfosfonatos orales.
- Los efectos de la colocación de implantes dentales en pacientes que tomen bisfosfonatos orales.
- Los efectos del tratamiento ortodóncico en pacientes que tomen bisfosfonatos orales.
- Los efectos del tratamiento exodóncico en pacientes que tomen bisfosfonatos orales.
- Factores de riesgo para BON.
- Estudios relevantes para la gestión de pacientes con BON.
- Desarrollo de un registro nacional para permitir el estudio sistemático de los casos de BON y los efectos de comorbilidades y terapias concurrentes.

- Colaboración con especialistas óseos para determinar si BON es una afección localizada o sistémica. La biopsia ósea y la evaluación histomorfométrica proporcionarán información sobre la patología ósea subyacente.
- Evaluación de los efectos de la interrupción de la terapia con bisfosfonato y su relevancia para la recuperación.
- Evaluación de los marcadores óseos sustitutivos en relación al riesgo de desarrollar BON y su tratamiento.
- Pruebas de clasificación y diagnóstico.

5 Referencias

- ¹ [Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S-K](#). Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *JADA* 2005;136:1658-68.
- ² [Marx RE](#). Pamidronate (Aredia) and zoledronic acid (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
- ³ [Migliorati CA](#). Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4.
- ⁴ [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.
- ⁵ Procter and Gamble Pharmaceuticals. Incidence rates of osteonecrosis of the jaw with risedronate. In: Edwards BJ, ed. Chicago; 2006.
- ⁶ Roche Pharmaceuticals. Incidence of osteonecrosis of the jaw with Ibandronate. In: Edwards BJ, ed. Chicago; 2006
- ⁷ Merck Pharmaceuticals. Incidence rates of osteonecrosis of the jaw with alendronate. In: Edwards BJ, ed. Chicago; 2006.

-
- ⁸ [Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A](#). Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
- ⁹ [Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR](#); HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.
- ¹⁰ [Grbic JT, Landesberg R, Lin S-Q, Mesenbrink P, Reid IR, Leung P-C, Casas N, Recknor CP, Hua Y, Delmas PD, Eriksen EF](#). Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the Health Outcomes and Reduced Incidence With Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial. *J Am Dent Assoc* 2008;139:32-40.
- ¹¹ Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M. Bisphosphonattherapie assoziierte. Kiefernekrosen *Deutsches Arzteblatt* 2006;46:A3078-A3080.
- ¹² [Etminan M, Aminzadeh K, Matthew IR, Brophy JM](#). Use of Oral Bisphosphonates and the Risk of Aseptic Osteonecrosis: A Nested Case-Control Study. *J Rheumatol* 2008;35:1-5.
- ¹³ [Cartos VM, Zhu S, Zavras AI](#). Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes *J Am Dent Assoc* 2008;139:23-40.
- ¹⁴ [Bilezikian JP](#). Osteonecrosis of the Jaw – Do Bisphosphonate Pose a Risk? *N Engl J Med* 2006;355(22): 2278-81.
- ¹⁵ Bradford Hill A. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc Royal Soc Medicine* 1965;58:295-300.
- ¹⁶ [Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsioulos K, Bamias A](#). Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Hematologica*. 2006;91:968-971.
- ¹⁷ [Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA](#). Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005;23:8580-8587.
- ¹⁸ [Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T](#). Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*. 2006;20:945-952.
- ¹⁹ [Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, Diaz JM, Scully C](#). Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: Multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006;42:327-9.
- ²⁰ [Wang J, Goodger NM, Pogrel MA](#). Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1104-1107.
- ²¹ [Migliorati CA](#). Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 2003;21:4253-4254.

-
- ²² [Ruggiero SL, Bhoomi M, Rosenberg TJ, Engroff SL](#). Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:527-534.
- ²³ [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;63:1567-1575.
- ²⁴ [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;34:120-3.
- ²⁵ [Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H](#). Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J Dent Res*. 1994;73:148-184.
- ²⁶ [Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Seeki S, Shinoda H, Mitani H](#). Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod*. 2004;26:469-473.
- ²⁷ [Reddy MS, Weatherford TW, Smith CA 3rd, West BD, Jeffcoat MK, Jacks TM](#). Alendronate treatment of naturally occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol*. 1995;66:211-217.
- ²⁸ [Little DG, McDonald M, Sharpe IT, Williams P, McEvoy T](#). Zoledronic acid improves femoral head sphericity in a rat model of perthes disease. *J Orthop Res*. 2005;23:862-868.
- ²⁹ Aguirre JI, Vanegas SM, Altman MK, Franz SE, Leal ME, Wronski TJ. Alendronate impairs angiogenesis and bone formation during early stage of bone healing in animal model for osteonecrosis of the jaw. American Society of Bone and Mineral Research. Honolulu; 2007.
- ³⁰ Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A, Nishimura R, Yatani H, Yoneda T. Zoledronic acid delayed the wound healing of tooth extraction socket but failed to cause osteonecrosis of the jaw in mice. American Society of Bone and Mineral Research. Honolulu; 2007.
- ³¹ Weinstein RS, Chambers TM, Hogan EA, Webb WW, Wicker CA, Manolagos SC. Giant osteoclast formation after long term oral aminobisphosphonate therapy for postmenopausal osteoporosis. American Society of Bone and Mineral Research. Honolulu, Hawaii; 2007.
- ³² [Allen MR, Burr DB](#). Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:987-94.
- ³³ [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.
- ³⁴ [Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY](#). Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2005;90:1294-301.
- ³⁵ [Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S](#). Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2007;92(3):1172-5.

-
- ³⁶ [Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G](#). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008 Feb 15 [Epub ahead of print].
- ³⁷ [Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S](#). Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int*. 2007;June 28 (Epub ahead of print).
- ³⁸ U.S. Food and Drug Administration. MedWatch 2005 Safety Alerts. (<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#zometa2>, accessed March 27, 2006).
- ³⁹ Drug Topics. Top 200 Brand-Name Drugs by Units in 2006. <http://www.drugtopics.com/drugtopics/Pharmacy+Facts+And+Figures/Top-200-brand-name-drugs-by-units-in-2006/ArticleStandard/Article/detail/407649?contextCategoryId=7604> (Accessed Sept. 12, 2007).
- ⁴⁰ [Reid IR, Bolland MJ, Grey AB](#). Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
- ⁴¹ [Ezra A, Golomb G](#). Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000;42:175-95.
- ⁴² [Berenson JR, Rosen L, Vescio R, Lau HS, Woo M, Sioufi A, Kowalski MO, Knight RD, Seaman JJ](#). Pharmacokinetics of pamidronate disodium in patients with cancer with normal or impaired renal function. *J Clin Pharmacol*. 1997;37:285-90.
- ⁴³ [Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, Toth B, Damato K, Valero V](#). Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Oncol Prac* 2006;2:7-14.
- ⁴⁴ [Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E](#). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007;22:1479-91.
- ⁴⁵ [Woo SB, Hellstein JW, Kalmar J](#). Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
- ⁴⁶ [American Association of Oral and Maxillofacial Surgery. Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw](#). *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
- ⁴⁷ [Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E](#). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007 July 30;(epub ahead of print).
- ⁴⁸ National Osteoporosis Foundation. Osteonecrosis of the Jaw. <http://www.nof.org/patientinfo/osteonecrosis.htm> (Accessed August 22, 2007).
- ⁴⁹ American Association of Endodontists Position Statement. Endodontic Implications of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw.

-
- <http://www.aae.org/ManagedFiles/pub/0/Pulp/bisphosphonatesstatement.pdf> (Accessed September 10, 2007).
- ⁵⁰ Clarke B, Koka S. Hotline: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0606onj.asp> (Accessed August 22, 2007).
- ⁵¹ U.S. Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General (2004) <http://www.surgeongeneral.gov/library/bonehealth/content.html> (accessed March 27, 2006).
- ⁵² [Palmer RM, Saywell RM Jr, Zollinger TW, Erner BK, LaBov AD, Freund DA, Garber JE, Misamore GW, Throop FB](#). The impact of prospective payment system on the treatment of hip fractures in the elderly. *Arch Intern Med*. 1989;149:2237-41.
- ⁵³ [Cummings SR, Melton LJ](#). Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359(9319):1761-7.
- ⁵⁴ [Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI](#). Zoledronate, Smoking, and Obesity are Strong Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaw: A Case-Control Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:625-31.
- ⁵⁵ [Jeffcoat MK](#). Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21(3):349-53.
- ⁵⁶ [Wang HY, Weber D, McCauley LK](#). Effect of Long-Term Oral Bisphosphonates on Implant Wound Healing: literature Review and a case report. *J Periodontol* 2007;78(3):584-94.
- ⁵⁷ [Migliorati CA, Hujoel P](#). Osteonecrosis of the Jaw May Not Be a Common Acute Side-Effect of Oral Bisphosphonates. *J Evid Base Dent Pract* 2007;7:77-8.
- ⁵⁸ [Schwartz JE](#). Ask us: Some drugs affect tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005;127:644.
- ⁵⁹ [Rinchuse DJ, Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robison JM, Pendleton R](#). Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: A report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131:321-6.
- ⁶⁰ Marx RE. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment. Hanover Park, IL: Quintessence; 2006.
- ⁶¹ [Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ](#). Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-410.