

Los bisfosfonatos a través de la historia

BLANCA R. IBIETA-ZARCO^{1*}, ALEJANDRO MOHAR-BETANCOURT², FERNANDO U. LARA-MEDINA³, AURORA C. RUEDA-ALANÍS²
Y NANCY REYNOSO-NOVERÓN²

¹Servicio Dental INCan; ²Unidad de Epidemiología INCan; ³Servicio de Tumores Mamaros INCan. Ciudad de México, México

RESUMEN

Los bisfosfonatos (BF) son llamados así por sus propiedades bioquímicas y de acuerdo con la Real Academia Española (RAE) también pueden citarse como difosfonatos. Aparecieron en 1969 en el marco de la medicina, por lo que es oportuno después de más de 30 años revisar la historia de su desarrollo e impacto en la medicina clínica. Desde el primer reporte de casos de osteonecrosis de maxilar y/o mandíbula (ONM) asociada a los BF en los años 2003 y 2004 ha sido muy poco el avance en la comprensión de la etiología y fisiopatología de este efecto adverso. El descubrimiento y avance de los BF como fármaco principal para el tratamiento de enfermedades óseas han tenido una historia fascinante, la patogénesis de la ONM asociada a BF aún no ha sido bien determinada y actualmente es considerada un paradigma.

Palabras clave: Bisfosfonatos. Osteonecrosis de los maxilares.

ABSTRACT

Bisphosphonates (BF) are so named because of their biochemical properties and according to the Royal Spanish Academy can also be cited as diphosphonates. They appeared in 1969 within the framework of medicine, so it is appropriated after more than 30 years to review the history of its development and impact on clinical medicine. Since the first report of cases of osteonecrosis (ONJ) of the maxilla and/or mandible associated with bisphosphonates in 2003 and 2004, there has been very little progress in the understanding of its etiology and pathophysiology of this adverse effect. The discovery and advancement of bisphosphonates as the main drug for the treatment of bone diseases have had a fascinating history. The pathogenesis of osteonecrosis of the jaws associated with BF has not yet been well determined and is currently considered a paradigm. (J CANCEROL. 2018;5:49-57)

Corresponding author: Blanca R. Ibieta-Zarco, ibieta2000@hotmail.com

Key words: Bisphosphonates. Osteonecrosis of the jaws.

Correspondencia:

*Blanca R. Ibieta-Zarco

E-mail: ibieta2000@hotmail.com

Recibido para su publicación: 06-04-2018

Aceptado para su publicación: 18-04-2018

INTRODUCCIÓN

Los BF, de acuerdo a la RAE también son llamados difosfonatos y provienen de la existencia de dos prefijos: «bi», con origen en el latín, y «di», de origen griego; ambos términos son correctos desde el punto de vista lingüístico. Por otra parte, el término de bisfosfonatos es apoyado por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, que trabaja en el campo de la bioquímica, vinculada con la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular; ambas consideran este término más adecuado dentro del medio de la medicina.

Los BF fueron sintetizados en el siglo XIX por químicos alemanes, quienes buscaban prevenir el depósito industrial de carbonato de calcio en sus chimeneas. A principios del siglo XX la industria química usó los BF como agentes anticorrosivos y antisarro por su capacidad de inhibir la formación de depósitos de calcio en varias superficies.

Los primeros conocimientos de las características biológicas y farmacodinámicas de los BF surgieron en los años sesenta, cuando se observó de forma totalmente casual que la presencia de estos compuestos en plasma y orina inhibían la precipitación de fosfato de calcio y que parte de esta actividad se debía a la molécula de pirofosfato inorgánico, por lo que se dedujo que esta sustancia podría actuar *in vitro* como regulador de la calcificación. Sin embargo, estos compuestos tenían el grave inconveniente de hidrolizarse muy rápidamente, por lo que se buscaron nuevos fármacos que conservaran estas propiedades farmacológicas y que a la vez fueran resistentes a la hidrólisis enzimática, desarrollándose así los BF con aplicación clínica.

PROPIEDADES TERAPÉUTICAS DE LOS BISFOSFONATOS

Las posibilidades terapéuticas en relación con los pirofosfonatos condujeron a estudios para determinar

si se podrían utilizar para inhibir una calcificación anormal, lo cual solo tuvo éxito cuando fueron administrados por vía intravenosa en animales de laboratorio en los que se buscaba inhibir la calcificación ectópica, mientras que por vía oral estos eran inactivados por la hidrólisis en el tracto gastrointestinal, probablemente por las fosfatasas contenidas en la mucosa^{1,2}.

Los BF son análogos estructurales de los pirofosfonatos naturales, en los cuales la presencia de un doble fosfórico le confiere resistencia a la hidrólisis, por lo tanto, disminuyen la solubilidad de la hidroxiapatita, aumentando la resistencia a la resorción osteoclástica y simulando de forma indirecta la actividad de los osteoblastos³ (Fig. 1).

LOS BISFOSFONATOS EN EL ÁMBITO DE LA MEDICINA

Los primeros estudios con BF en medicina se realizaron en el año 1966, pero hasta el año 1968 no aparecieron las primeras publicaciones en forma de resúmenes, promoviendo el nacimiento de la era del impacto de los BF en la medicina clínica.

En el año 1969 la revista científica *Science and Nature* publicó por primera vez sobre los efectos biológicos de los BF, refiriendo haber realizado investigación en animales (ratas), en los cuales se inhibía la producción de osteoclastos y disminuía la reabsorción ósea, descubriendo efectos de los BF llamados ácidos etidronato y clodronato⁴.

Otra revista científica, *Lancet*, publicó en 1969 la primera prescripción médica de difosfonato oral (etidronato) en humanos, un niño con miositis osificante progresiva, ahora llamada fibrodisplasia osificante progresiva, la cual fue tratada con éxito para inhibir la calcificación extraósea².

Posteriormente en los años setenta se introdujo el primer BF en el mercado con fines terapéuticos,

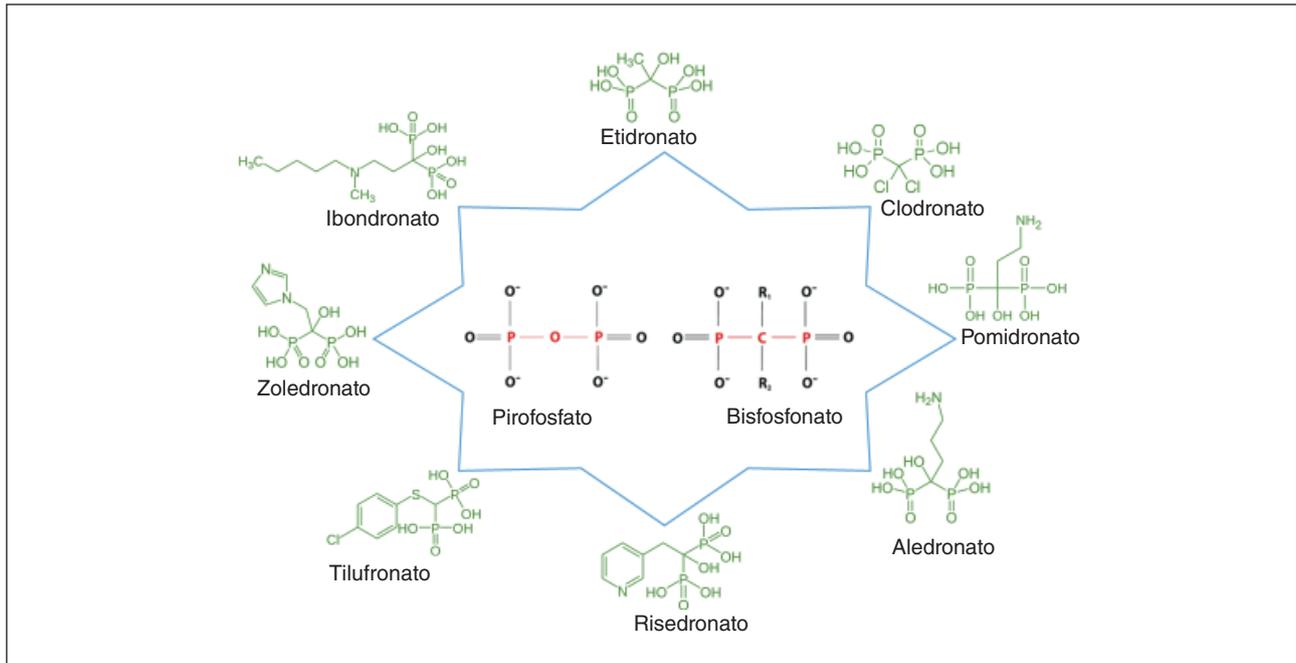


Figura 1. Mecanismo de acción de los BF, inhibición de la función osteoclastica y osteoblastica. De acuerdo con su estructura química se pueden clasificar en dos principales grupos; el primero comprende los no nitrogenados, mientras el segundo grupo lo conforman los que contienen nitrógeno e interfieren en reacciones metabólicas del mevalonato².

observándose una gran afinidad del fármaco con el tejido óseo, inhibiendo la conversión de fosfato de calcio amorfo a hidroxiapatita, lo cual reduce la velocidad de disolución de los cristales óseos.

En los años noventa, el pamidronato se presentó en el mercado como una alternativa para tratar la osteoporosis posmenopáusia, la osteoporosis por enfermedad de Paget, la hipercalcemia tumoral maligna, las metástasis óseas y las lesiones osteolíticas por mieloma múltiple. Mientrastanto, otros investigadores, como Watts, utilizaron etidronato en el tratamiento de pacientes menopáusias con osteoporosis.

En el año 1998 Berenson utilizó el pamidronato para disminuir las disfunciones óseas y observó mejoría en la supervivencia de pacientes sometido a este medicamento⁵.

En el año 2000 fue utilizado otro BF, el ácido zoledronato, que ayudó a inhibir la reabsorción

ósea suprimiendo la actividad de los osteoclastos de la hipercalcemia maligna en cáncer avanzado con metástasis ósea; esta y otras investigaciones fueron hechas hasta el año 2001 haciendo uso indefinido de estos medicamentos.

En el año 2001, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de los BF de tercera generación pamidronato y zoledronato para el tratamiento de la hipercalcemia maligna que se presenta en el cáncer avanzado con enfermedad metastásica ósea, por vía de administración intravenosa. Estos medicamentos contienen una molécula de nitrógeno que no se metaboliza y se concentra tanto en tejido óseo como en blando, lo que hace a estos BF más potentes. Dos años más tarde se registró la aparición de ONM asociada a ellos. La figura 2 señala los factores de riesgo y consideraciones relacionadas con la osteonecrosis asociada al tratamiento de BF (ácido pamidronato y ácido zoledronato)^{1,2,6-15}.

<p>Siglo XIX/ principios siglo XX Se observan las primeras necrosis en trabajadores de la industria del fósforo</p>	<p>Kennon y Hallem, 1944 Reportan casos de afección maxilar por contacto con fósforo, presentado necrosis extensa y supuración</p>	<p>R. Ernest Marx, 2003 Publica el artículo «<i>Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic</i>» en el cual se estudiaron 36 pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos (pamidronato y zoledronato), el 77% presentó ONM post-extracciones</p>	<p>Robinson, 2004 Describe las características clínicas y los factores de riesgo de los pacientes que presentaron ONM asociada a BF</p>
<p>Lorinserenel, 1845 Establece el término fosfonecrosis, para necrosis presentadas en aquellos que habían inhalado vapores de fósforo blanco</p>	<p>Antes del 2003 Describieron la ONM como complicación terapéutica secundaria a quimioterapia y/o radioterapia con el patrón común del uso de BF intravenosos</p>	<p>Ruggiero, 2004 Reporta una serie de 63 casos, el 80% presentó necrosis ósea posterior a extracciones dentales después de haber recibido BF</p>	
<p>Greenberg, 2004 Informa las consideraciones importantes y emite un comunicado, siendo esta la primer alerta para el médico oncólogo y el dentista de la relación de ONM asociada al uso de BF</p>	<p>Melo y Obeid, 2005 Consideraron la ONM asociada a BF una alteración del sistema hemostático que presenta el hueso, describiéndola como: «los cambios que sufren los tejidos en la mucosa bucal encontrando hipoxia, hipocelularidad, hipovascularidad, tejidos colapsados y heridas crónicas sin sanar»</p>	<p>FDA, 2008 Comunicó el riesgo de padecer cuadros pseudogripales agudos como efecto adverso a la aplicación de BF</p>	
<p>Progely, et al., 2004 Informan el riesgo de presentar ONM relacionado al tiempo de administración y concentración de BF</p>	<p>Ficara, 2005 Establece los signos y síntomas presentes en el periodonto asociados a ONM por BF, describiendo la presencia de úlceras bucales sin cicatrización, avulsión y movilidad dental</p>	<p>Otolina y Colsen, 2005 Después de analizar 5 casos de ONM con historia clínica de extracciones dentales posterior al tratamiento con BF, recomendaron realizar procedimientos quirúrgicos antes de aplicar estos medicamentos</p>	<p>Ruganni, 2010 Describe los cambios del trabeculado óseo en ONM inducida por zoledronato y pamidronato observando disminución de la densidad ósea, destrucción de la cortical y pérdida del trabeculado esponjoso hasta llegar a la fractura de tipo patológico</p>
<p>Varios investigadores (Marx, Ruggiero y Bagan) reportaron que al efectuarse extracciones dentales posteriormente al tratamiento con BF intravenosos, la osteonecrosis aparecía en el 70-80% de los casos, siendo las localizaciones más frecuentes la mandíbula (63-80%), un maxilar (14-38%) y ambos maxilares (5.5%).</p>			

Figura 2. Factores de riesgo de la osteonecrosis asociada a BF. BF: bifosfonatos; ONM: osteonecrosis de maxilares.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS BISFOSFONATOS

Recientemente se ha postulado una nueva teoría por fases según la cual la osteonecrosis se inicia con una fase de acumulación de BF en el hueso. Si la boca está expuesta a una extracción dental o algún procedimiento quirúrgico en el cual esté involucrado el hueso, ocurrirán una serie de cambios en el microambiente de tejido óseo y blando, como inflamación, reclutamiento de osteoclastos, liberación y activación de la matriz extracelular de los BF. La siguiente fase incluirá apoptosis de osteoblastos, inhibición de la angiogénesis que reduce el factor de crecimiento endotelial y aparición de diversos focos de micro necrosis asociado a daño de la mucosa. Esto favorecerá el retardo de la cicatrización, en cuya fase final ocurre la inhibición de la remodelación ósea, daño tisular y exposición ósea, acumulación de hueso necrótico y formación de secuestro óseo^{16,17}.

Hace 30 años dio inicio el uso de BF para el tratamiento de la osteoporosis. Estos primeros fármacos eran administrados vía oral y no tenían en su estructura un anillo de nitrógeno, por lo que el organismo podía degradarlos, metabolizándose relativamente rápido. Posteriormente aparecieron los BF administrados por vía intravenosa, que contenían una molécula de nitrógeno, la cual no se metaboliza, concentrándose en el tejido óseo y blando. Estos ácidos potentes tienen dos funciones: la directa, que inhibe y reduce el desarrollo de los osteoclastos, así como también su actividad, y la función indirecta, que estimula a los osteoblastos a producir inhibidores de la formación de osteoclastos. La vida media de los BF en el torrente sanguíneo es muy corta y oscila entre los 30 minutos y las 2 horas, pero una vez absorbidos por el tejido óseo y blando pueden persistir en los tejidos del organismo de 3 a 10 años o más (Fig. 3).

Los BF se dividen en diferentes niveles de acuerdo con su estructura química (molécula de nitrógeno), como se muestra en la tabla 1⁶.

La FDA aprobó en el año 2005 otro BF, el ácido ibandronico, para mujeres con osteoporosis menopáusica¹⁸.

OSTEONECROSIS ASOCIADA A BISFOSFONATOS

Chiandussien, en el año 2006, menciona que la radiología y la medicina nuclear pueden ser de crucial importancia para ayudar a identificar y definir lesiones óseas en pacientes que reciben tratamiento con BF, ya que facilitan el diagnóstico precoz y la identificación de lesiones, lo que permite establecer tratamientos adecuados y prevenir la presencia de osteonecrosis avanzadas¹⁹.

Ruggiero, en el año 2006, despliega la clasificación clínica del estadio de ONM asociado a BF, mismo adoptado por la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AACOM) y modificado en el año 2009 por Bagan, et al.^{18,20,21}. Actualmente existen dos clasificaciones por estadio para la ONMIB, ambas aprobadas por la AACOM (Tabla 2).

En el año 2007 la AACOM emitió un escrito en relación con la ONM por BF describiendo recomendaciones y directrices en procedimientos odontológicos previos, durante y posteriores al tratamiento²¹.

Se han desarrollado nuevos tratamientos para prevenir la enfermedad ósea relacionada con la terapia antineoplásica. En el año 2013, la FDA aprobó el denosumab, un activador del receptor del factor nuclear del ligando B kappa, que inhibe la actividad de los osteoclastos, con las siguientes precisiones: 1) en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y riesgo

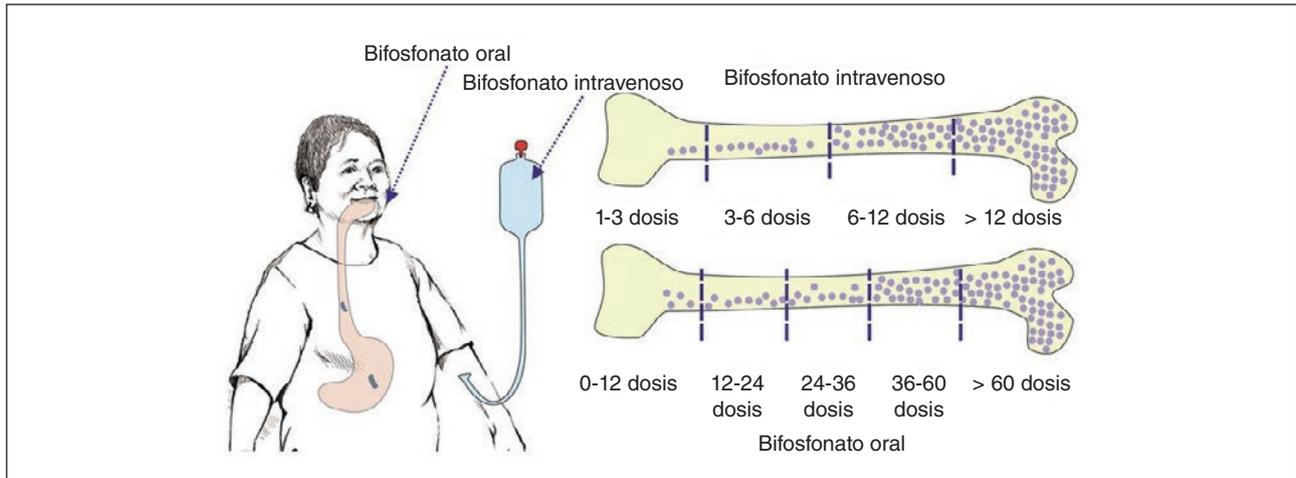


Figura 3. Concentración en el tejido óseo de acuerdo con la administración oral o intravenosa.

Tabla 1. Generaciones de los BF

1. ^a generación	No nitrogenados	Etidronato Clodronato Tiludronato Risedronato	Oral Oral/iv. Oral	Enfermedad de Paget Osteoporosis Metástasis
2. ^a generación	Nitrogenados	Aledronato Ibandronato	Oral/iv.	Osteoporosis Metástasis
3. ^a generación	Nitrogenados	Zoledronato Pamidronato	iv.	Metástasis/osteoporosis

iv.: intravenosa.

aumentado de fracturas, 2) para incrementar la masa ósea en hombres con riesgo de fracturas, en aquellos con osteoporosis y que reciben tratamiento con supresión de andrógenos por carcinoma de próstata, y 3) en mujeres con riesgo elevado de fractura que reciben tratamiento con inhibidores de la aromatasa por carcinoma de mama²². La figura 4 muestra el desarrollo de los BF a lo largo del tiempo.

Los diferentes ensayos clínicos han demostrado que los BF no disminuyen la capacidad de otros fármacos como los antineoplásicos, diuréticos, antibióticos, antiinflamatorios, dexametasona, talidomida y analgésicos, entre otros, cuando se administran de manera simultánea. A pesar de su potencial terapéutico, los eventos adversos registrados no han sido graves, los más frecuentes son

anemia, cefalea, conjuntivitis, náusea, vómitos, anorexia, dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado, fiebre, síndrome pseudogripal, fatiga, escalofríos y malestar, además de hipofosfatemia y aumento en los niveles de urea; hasta el momento, el único evento adverso serio que lleva a interrumpir el tratamiento es la existencia de insuficiencia renal^{22,23}. Los BF orales son absorbidos en el intestino delgado y solo un 1-10% está disponible para el hueso, como un efecto de goteo a la medula ósea. Por otra parte, los BF intravenosos son absorbidos de manera inmediata al hueso (30-70%), el resto se excreta vía renal mediante un procedimiento trifásico con una tasa de eliminación proporcional a la depuración de creatinina ($75 \pm 33\%$), en un lapso de 24 horas. Existen otros factores de riesgo que están siendo investigados: la aparición potencial de trastornos del ritmo

Tabla 2. Clasificación de ONM asociada a BF

Estadio	Clasificación de Ruggiero (2006) ²⁴	Estadio	Clasificación de Bagan (2009) ²⁶
1	Se caracteriza por hueso expuesto de manera asintomática, sin evidencia de inflamación o infección de tejido regional o adyacente (lesión < 1 cm)	1	Exposición ósea o presencia de fístulas sin exposición ósea de manera asintomática
2	Se caracteriza por hueso expuesto con asociación de dolor, con inflamación o infección secundaria de tejido adyacente o regional (lesión > 1 cm y < 3 cm)	2a	Exposición ósea o fístulas sin presencia de exposición, la cual es sintomática y puede controlarse con antibióticos
3	Se caracteriza por hueso expuesto con dolor, inflamación o infección secundaria de tejidos adyacentes o regionales con difícil manipulación terapéutica con antibióticos orales o intravenosos (lesión > 3 cm)	2b	Exposición ósea o fístulas sin presencia de exposición que no se pueden controlar con tratamiento médico
		3	Exposición ósea, fracturas maxilares y osteólisis sin posibilidad de tratamiento médico

BF: bisfosfonatos; ONM: osteonecrosis de maxilares.

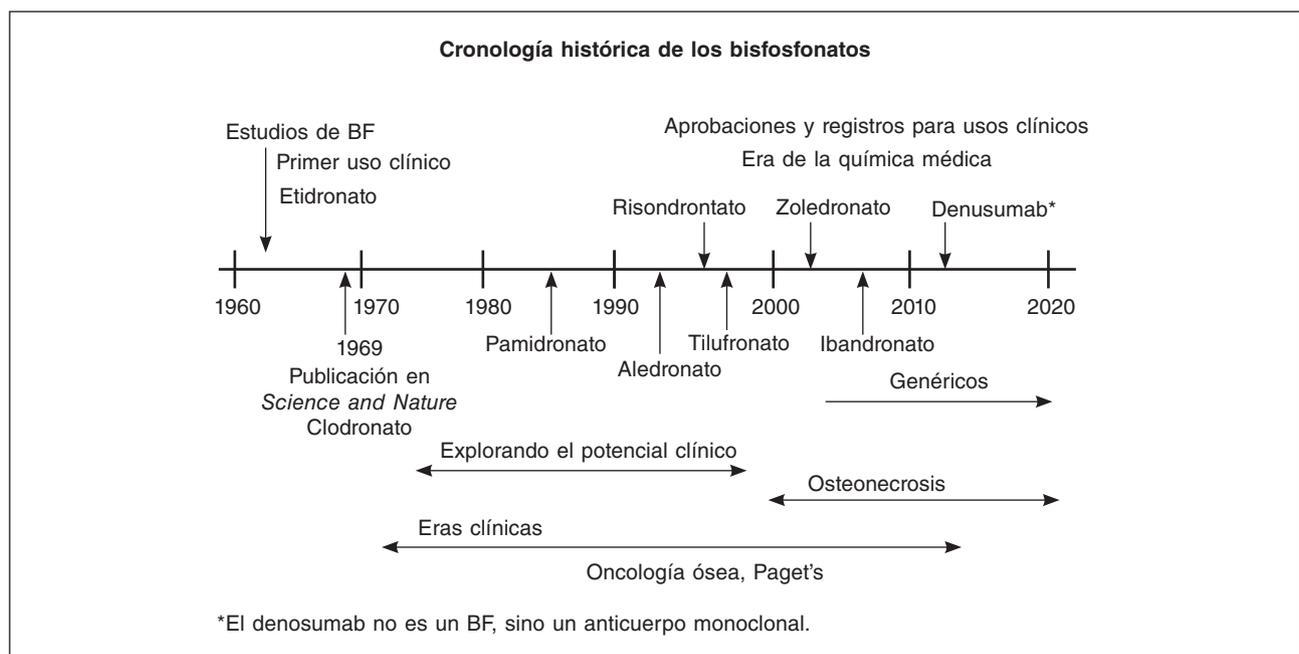


Figura 4. Cronología histórica de los BF.

cardíaco, así como un posible mayor riesgo de cáncer de esófago asociado al uso de BF, pero esto aún no ha sido confirmado. Sin embargo, la FDA recomienda que los BF orales no se prescriban a pacientes con esófago de Barrett²⁴.

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) en el año 2000 recomendó el uso del pamidronato intravenoso en pacientes con metástasis de

cáncer de mama que presentaban evidencia radiográfica de su destrucción ósea y recibían simultáneamente quimioterapia. En el año 2003, la ASCO amplió su recomendación al incluir el zoledronato para las mismas indicaciones²⁵.

La AACOM ha sugerido que, antes de ser sometidos a tratamientos con BF, todos los pacientes deben ser referidos al odontólogo, y posterior-

mente deben realizar visitas periódicas para cerciorarse de la condición bucodental del paciente²¹. Actualmente, más de 80 países, incluyendo los EE.UU. y la Unión Europea, han aprobado el uso de los BF (zoledronato y pamidronato) como tratamiento estándar adyuvante en tumores malignos con enfermedad metastásica ósea, sin embargo, se ha informado en diferentes reportes que estos desarrollan ONM, provocando efectos adversos que van en contrasentido a lo que se pretende con su administración (Fig. 5).

MARCADORES SEROLÓGICOS ÓSEOS PARA PREDECIR EL DESARROLLO DE ONM POR BF

Una vez administrados los BF no deben realizarse extracciones dentales ni ningún procedimiento quirúrgico bucal. En caso de no poder evitarlo, existe una prueba de laboratorio que consiste en evaluar los marcadores de recambio óseo; es el caso del carboxiterminal (CTX) telopéptido del colágeno tipo I, el cual es un producto de degradación del colágeno y marcador de resorción ósea. Este estudio podría tener un papel importante en la valoración del riesgo para la necrosis ósea. Los marcadores serológicos óseos presentan una escala de niveles en picogramos/mililitros que van de mayor a menor; de acuerdo con los rangos predicen la probabilidad del desarrollo y nivel de la osteonecrosis. La tabla 3 muestra la determinación del nivel de CTX telopéptido del colágeno tipo 1 en sangre.

La incidencia de ONM asociada a los BF aumenta después de la cirugía bucal, cuando la vía de administración es intravenosa y de manera continua existe un mayor riesgo, en comparación con la vía oral. Aunque la medición de los niveles séricos de CTX no es un indicador definitivo del desarrollo de osteonecrosis, podría tener un papel importante en la evaluación de riesgos antes de la cirugía bucal²⁶. Pero no debemos olvidar que los beneficios que han brindado los BF en el

cáncer avanzado con enfermedad metastásica ósea son incuestionables, tanto por sus efectos analgésicos como por la reducción de la hipercalcemia de las neoplasias malignas, así como en la prevención de las fracturas patológicas óseas espontáneas.

A lo largo del tiempo se ha concluido que datos epidemiológicos muestran el incremento significativo del consumo de estos fármacos no solo para pacientes de cáncer con enfermedad metastásica ósea, sino también como tratamiento para diferentes enfermedades óseas (enfermedad de Paget); se ha encontrado que al realizar procedimientos quirúrgicos odontológicos podrían aumentar el número de casos clínicos de ONM en los próximos años.

No se dispone de un tratamiento eficaz para este efecto adverso llamado ONM asociado a los BF, por lo que se debe tener especial atención en la aplicación de medidas preventivas. Esta lesión puede manifestarse espontáneamente o ser desencadenada por procedimientos odontológicos, su incidencia se incrementa ante la presencia de diferentes factores de riesgo, como el uso de prótesis dentales mal ajustadas, la enfermedad periodontal, la presencia de abscesos dentales y la mala higiene bucal; sin embargo, el principal factor de riesgo identificado han sido los procedimientos quirúrgicos, como las extracciones dentales²⁷.

Investigadores de la *Harvard School of Dental Medicine* en el año 2013 informaron que el tratamiento conservador odontológico evita o disminuye la necrosis ósea provocada por estos ácidos potentes²⁸.

Recientemente los BF también son utilizados para la prevención de metástasis óseas, administrándose como coadyuvante durante la quimioterapia, para aliviar el dolor óseo y ayudar en la modulación del sistema inmunitario, así también del estroma de medula ósea y el hueso.



Figura 5. Caso de un paciente con diagnóstico de mieloma múltiple de 62 años. Tras la aplicación de 4 mg/mes de ácido zoledrónico durante más de 6 meses presentó exposición ósea de forma espontánea.

Tabla 3. Determinación del nivel de CTX telopéptido del colágeno tipo 1 en sangre

Valores de CTX	Riesgo de necrosis
≥150 pg/m	Ninguno
126 a 149 pg/ml	Mínimo
100 a 125 pg/ml	Moderado
≤100 pg/ml	Alto

Los métodos conservadores no quirúrgicos pueden ser estrategias en el tratamiento de los BF, con una disminución del riesgo de necrosis ósea que varía del 70 al 80%, y las medidas de prevención como la higiene bucal, la antibioticoterapia y los controles periódicos han dado lugar a una reducción progresiva en la prevalencia de este efecto adverso. Sin embargo, la patogénesis de la ONM asociada a BF aún no ha sido bien determinada.

BIBLIOGRAFÍA

- Fleish H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science*. 1969;165:1262-4.
- Russell R, Graham G. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19.
- Bamias A, Kastiris E. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005;23:8580-7.
- Fleish H, Russell RG, Simpsom B, Muhlbauer RC. Prevention by diphosphonate of immobilization osteoporosis in rats. *Nature*. 1969;223:211-2.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clinical Oncol*. 1998;16(2):593-602.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115-17.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosengerg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(5):527-34.
- Robinson NA, Yeo JF. Bisphosphonates - A word of caution. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33(Suppl):48S-9S.
- Progel MA. Bisphosphonates and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(3):391-2.
- Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;98(3):259-60.
- Ficarra G, Beninati I, Rubino, 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.
- Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc*. 2005;71(2):111-3.
- Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983;41(5):283-8.
- Jaimes M, Oliveira GR, Olate S, Albergaria Barbosa JR. Bisfosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura. *Av Odontostomatol*. 2008;24(7):219-26.
- Rugani P. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(6):1-6.
- Bagan JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy. Series of 10 cases. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(2):120-3.
- Ikebe T. Pathophysiology of BRONJ: Drug-related osteoclastic disease of the jaw. *Oral Science International*. 2013;10:1-8.
- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102(4):433-41.
- Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dento Maxillofac Radiol*. 2006;35(4):236-43.
- Bagan JV, Jimenez Y, Diaz JM, Murillo J, Sanchis JM, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol*. 2009;45(7):645-6.
- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):369-76.
- Faiman B, Pillai AL, Pillai CH, Benghiac AG. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: historical, ethical, and legal issues associated with prescribing. *J Adv Pract Oncol*. 2013;4(1):25-35.
- Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302:1055-61.
- Vidal MA, Medina C, Torres LM. Seguridad de los bisfosfonatos. *Rev Soc Esp Dolor*. 2011;18(1):43-55.
- Fleisch H. The role of bisphosphonates in breast cancer: Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res*. 2001;4(1):30-4.
- Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(9):2241-7.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5):2-12.
- Lerman MA, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo SB. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Staging and treatment outcomes. *Oral Oncol*. 2013;49(9):977-83.