

## Osteonecrosis mandibular asociada con bisfosfonatos. Tratamiento efectivo en un paciente con mieloma múltiple

Raquel de los A Recio-Martínez,<sup>1</sup> Luis G. Ramón-Rodríguez,<sup>2</sup> Adys Gutiérrez-Díaz,<sup>3</sup> Lissete Izquierdo-Cano<sup>2</sup>

### RESUMEN

Los bisfosfonatos son inhibidores del remodelado óseo y se indican para tratamiento de las metástasis óseas y la osteoporosis. La osteonecrosis de la mandíbula puede manifestarse como una complicación seria y frecuente durante el tratamiento. La cirugía y la suspensión de los bisfosfonatos no han demostrado ser útiles como tratamiento de este evento. Se comunica el caso de un paciente con mieloma múltiple que derivó en osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con ácido zoledrónico (Zometa), tratado inicialmente con cirugía, sin resultados positivos. Con posterioridad se recurrió a medidas locales, tratamiento con antibióticos y, por último, oxigenación hiperbárica, mediante cámara hiperbárica, medida que produjo la curación de esta complicación. La osteonecrosis de la mandíbula, secundaria al tratamiento con bisfosfonatos, es una enfermedad devastadora, cualquier intervención quirúrgica puede resultar contraproducente, por lo que sería más útil una actitud conservadora. La oxigenación hiperbárica constituye una de estas medidas y su efectividad se demostró en el caso que aquí se comunica. Se plantean recomendaciones para el correcto tratamiento de esta complicación.

**Palabras clave:** bisfosfonatos, ácido zoledrónico, mieloma múltiple, osteonecrosis de la mandíbula.

### ABSTRACT

Bisphosphonates are bone-remodeling inhibitors that are used to manage bone metastases and osteoporosis. Osteonecrosis of the jaw, however, can occur during treatment and it is a very serious and frequent complication. Surgical procedures and the suspension of bisphosphonates have not shown good results in the treatment of this disorder. We present here a patient suffering from multiple myeloma that developed osteonecrosis of the jaw during treatment with zoledronic acid (Zometa). Initially he was treated with conservative surgery with a poor outcome and later on he received medical treatment based on local measures and antibiotics. Finally he received hyperbaric oxygen therapy and he was completely cured. Osteonecrosis of the jaw is a devastating complication and surgical procedures could be associated with a poor outcome. Conservative measures are a better option in most of the patients. In our case the use of antibiotics and hyperbaric oxygen therapy were the mainstay of the treatment. Some recommendations about the management of this complication were made.

**Key words:** Bisphosphonates, zoledronic acid, multiple myeloma, osteonecrosis of the jaws.

<sup>1</sup> Departamento de Cirugía Maxilofacial, Hospital General Docente Enrique Cabrera.

<sup>2</sup> Departamento de Hematología de Adultos, Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba.

<sup>3</sup> Departamento de Hematología de Pediatría, Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba. La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Luis G. Ramón-Rodríguez. Correo electrónico: luis.ramon@infomed.sld.cu

Recibido: octubre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Recio-Martínez RA, Ramón-Rodríguez LG, Gutiérrez-Díaz A, Izquierdo-Cano L. Osteonecrosis mandibular asociada con bisfosfonatos. Tratamiento efectivo en un paciente con mieloma múltiple. Rev Hematol Mex 2013;14:37-42.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

En los últimos tiempos, un tipo especial de necrosis ha llamado la atención de los cirujanos de todo el mundo. Se manifiesta en pacientes a quienes se efectuaron procedimientos bucales y recibieron tratamiento con bisfosfonatos.<sup>1</sup>

Los bisfosfonatos son análogos no metabolizados del pirofosfato endógeno, con afinidad por el tejido óseo, se acumulan en el hueso e inhiben la reabsorción ósea. Actúan en los osteoclastos al inhibir la quimiotaxis, acortan su vida media, frenan su actividad e inducen la apoptosis. En consecuencia, detienen la reabsorción ósea. El zoledronato (ácido zoledrónico) y el pami-

dronato inhiben, además, la neoangiogénesis capilar tumoral.<sup>1</sup>

Entre 30 y 70% de lo absorbido o de lo inyectado a la sangre se fija en el hueso, el resto se elimina por la orina. Una vez fijados en el hueso se van acumulando con las dosis subsiguientes. La liberación de los bisfosfonatos desde el hueso es multifásica, con una vida media muy larga, superior a 10 años. Por lo tanto, su toxicidad depende de la dosis y del tiempo transcurrido.<sup>2</sup>

En la actualidad, los bisfosfonatos son sumamente prescritos, en presentación oral para estabilizar la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, y para corregir la reabsorción ósea o la hipercalcemia moderada a severa en casos de mieloma múltiple. La administración intravenosa se reserva para estos últimos pacientes o para casos de metástasis óseas, principalmente de mama y de próstata.<sup>2,3</sup> En la clínica pediátrica se prescriben, satisfactoriamente, a pacientes con displasia fibrosa, osteogénesis imperfecta y leucemia mielomonocítica juvenil, para disminuir el riesgo de fracturas óseas.<sup>3</sup>

Es indiscutible el valor de los bisfosfonatos en pacientes oncológicos con metástasis óseas: aumentan la supervivencia y reducen las complicaciones esqueléticas y el dolor asociado con éstas, por lo que mejora la calidad de vida.<sup>2</sup>

Sin embargo, los bisfosfonatos no están exentos de complicaciones. En el año 2003 Marx<sup>4</sup> publicó una serie de 36 casos de exposición ósea asociada con el tratamiento con bisfosfonatos. Desde entonces, esta complicación constituye una preocupación para la comunidad científica, por el creciente número de pacientes reportados. Por este motivo, en marzo de 2005 un grupo de expertos se reunió en Estados Unidos y emitió una serie de recomendaciones para la indicación de los bisfosfonatos.<sup>2</sup>

En la actualidad, la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos se define como: la exposición de hueso maxilar que persiste más de ocho semanas en pacientes que reciben, o han sido tratados con bisfosfonatos y que carecen de antecedentes de irradiación.<sup>2</sup>

Esta afección es característica del hueso maxilar o mandibular. Los bisfosfonatos tienen afinidad por este hueso debido a su aporte vascular profuso y a su elevado recambio celular. Otros factores incluyen el escaso espesor de la mucosa maxilar-mandibular y la frecuente agresión de la que es objeto el hueso durante procedimientos quirúrgicos u odontológicos invasivos.<sup>1</sup> La mayoría de los autores coincide en que es más frecuente en la mandíbula

respecto al maxilar y el sexo masculino es el más afectado. En la actualidad, el ácido zoledrónico es el bisfosfonato más asociado con la osteonecrosis maxilar vinculada con bisfosfonatos.<sup>2</sup>

Los pacientes afectados tienen, como diagnóstico primario, principalmente mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata y osteoporosis.<sup>2</sup> En un estudio muy significativo realizado por Filleul y colaboradores<sup>5</sup> se investigaron 2,408 pacientes con osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos de quienes 43% tenían mieloma múltiple. En 67% de los casos con osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos se habían realizado extracciones dentarias previas y sólo 35% de los pacientes se curaron.

La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS por sus siglas en inglés) clasifica a los factores de riesgo para padecer osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos de la siguiente manera:<sup>6</sup>

- a) Relativos al tipo de bisfosfonatos: por vía intravenosa tienen mayor riesgo. Por vía oral el riesgo se relaciona con el tiempo de tratamiento.
- b) Factores de riesgo local: cirugía dentoalveolar, anatomía local y enfermedades orales concomitantes.
- c) Factores sistémicos y demográficos:
  - Edad: cada década que pasa aumenta el riesgo en 9%.
  - Raza: la caucásica tiene mayor riesgo.
  - Cáncer: mayor riesgo en el mieloma múltiple.
- d) Otros factores de riesgo: corticoesteroides, tabaquismo, alcoholismo, quimioterapia y pobre higiene oral.

Hasta la fecha, el pronóstico es desfavorable porque son muchos los factores que intervienen en este padecimiento por lo que no se ha encontrado un esquema de tratamiento eficaz. Los esfuerzos se dirigen a la prevención, y en los pacientes que ya la padecieron se plantea un grupo de medidas de sostén encaminadas a controlar la higiene bucal y prevenir las complicaciones.<sup>1-3</sup>

Se reporta el caso clínico de un paciente con mieloma múltiple y osteonecrosis de la mandíbula asociada con ácido zoledrónico, y se exponen algunas consideraciones terapéuticas que condujeron al éxito en el tratamiento de este paciente.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, blanco, de 47 años de edad, que a mediados del año 2009 acudió a consulta con dolor óseo

y anemia. Se le diagnosticó mieloma múltiple IgG kappa estadio IIIa. Se trató con quimioterapia tipo VAD (vincristina, adriamicina y dexametaxona) durante seis meses (seis ciclos) y una dosis mensual de ácido zoledrónico durante nueve meses. El paciente tuvo remisión completa e inició el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa recombinante.

Poco después de iniciada la quimioterapia, en agosto de 2009 se le realizó una exodoncia del diente 37 porque tenía caries. Un mes más tarde comenzó el tratamiento con ácido zoledrónico. En diciembre del mismo año le apareció una fístula cerca del diente 36, por eso se le extrajo en mayo de 2010. La evolución del alvéolo fue tórpida y en octubre se intervino quirúrgicamente para cierre primario; esa intervención agravó aún más el cuadro de necrosis. Apareció linfadenopatía submaxilar y exudados en la cavidad oral con marcada halitosis. A principios del año 2011 el caso se discutió entre los médicos del servicio de Cirugía maxilofacial del Hospital Enrique Cabrera y se evaluó, en conjunto con los médicos del servicio de Hematología del Instituto de Hematología e Inmunología, y se decidió su hospitalización.

El paciente refería dolor intenso, dificultad para alimentarse y marcada halitosis. Al examen físico se observó a un paciente dentado total superior y parcial inferior, con una úlcera de aspecto necrótico de 3 cm en la región de los molares inferiores izquierdos, que mostraba exposición del hueso, bordes eritematosos, abundante secreción amarillenta y marcada halitosis (Figura 1). En la región submaxilar izquierda se observó aumento de volumen, doloroso a la palpación, de consistencia dura, elástica, de 2.5 cm que correspondía a una adenopatía no fija a planos profundos.

Se realizaron estudios de química sanguínea y de hematología que se encontraron dentro de límites normales. En la radiografía panorámica se observó un área de osteonecrosis de la mandíbula en la zona de las extracciones dentarias (Figura 2). En la biopsia ósea se informó hueso necrótico. Se llegó a la conclusión de que el paciente padecía osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos.

En los estudios microbiológicos se encontró predominio de cocos y bacilos gramnegativos y actinomicetes spp sensible a gentamicina, amikacina, ciprofloxacina y ceftriaxona. En correspondencia se impuso tratamiento con ceftriaxona, colutorios antisépticos y analgésicos orales. La evolución fue satisfactoria y el paciente egresó



**Figura 1.** Exposición de hueso necrótico mandibular e infección en el área de las extracciones.



**Figura 2.** Imagen de radiografía panorámica que muestra el área de osteonecrosis en la rama mandibular.

sin dolor y sin la adenopatía cervical. Aunque la secreción permaneció, era más transparente y sin fetidez.

Durante aproximadamente un año, el hueso estuvo expuesto y la mejoría clínica de la úlcera fue intermitente, con periodos de exacerbación entre 2 y 3 meses. En esos periodos de infección se realizaron varios exudados de la lesión y se iniciaron varios esquemas de tratamiento con antibióticos. Una de las asociaciones más efectivas fue la

de amoxicilina y metronidazol. Se continuaron las medidas locales con colutorios de clorhexidina.

En agosto de 2011, en la radiografía se definió un secuestro óseo en la zona de la necrosis, que finalmente se expulsó en febrero de 2012, luego de que el paciente recibiera 25 sesiones de cámara con oxigenación hiperbárica. Al concluir el tratamiento y la expulsión del secuestro, comenzó la epitelización espontánea de la mucosa que en la actualidad permanece íntegra. En la última evaluación hematológica, realizada en junio de 2012, el paciente seguía en remisión hematológica completa y con tratamiento de mantenimiento con interferón.

## DISCUSIÓN

El mieloma múltiple representa 1% de todas las neoplasias malignas y 10% de las hemopatías malignas. Es una proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea que, en la mayoría de los casos, produce una proteína monoclonal. Cada año se diagnostican en Estados Unidos aproximadamente 20,000 casos nuevos y la incidencia anual es de 4 por cada 100,000 habitantes. En el mieloma múltiple, la enfermedad ósea es la causa fundamental de la morbilidad, que se caracteriza fundamentalmente por dolores óseos, lesiones osteolíticas, hipercalcemia, compresión de la médula espinal y fracturas patológicas. Otras manifestaciones son: anemia, insuficiencia renal e infecciones recurrentes.<sup>7</sup>

Las complicaciones óseas resultan de un predominio de la actividad osteoclástica en relación con la osteoblástica, con el subsecuente aumento de la reabsorción ósea. La actividad osteoclástica aumenta por el efecto de factores estimuladores producidos por las células de mieloma y por las células del microambiente medular. Los bisfosfonatos son inhibidores específicos de la actividad osteoclástica y son efectivos en el tratamiento de la enfermedad ósea en las enfermedades malignas, incluido el mieloma múltiple.<sup>8</sup>

En el tratamiento del mieloma múltiple se han ensayado varios bisfosfonatos, entre ellos: pamidronato y ácido zoledrónico. Aunque éste último es más potente que el pamidronato, comparativamente no se han observado diferencias en cuanto a disminución de las complicaciones óseas originadas por el mieloma múltiple. Además, se ha señalado que el ácido zoledrónico tiene actividad antitumoral directa.<sup>9</sup>

La osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos es una de las complicaciones de los bisfosfonatos; sin em-

bargo, es menos frecuente con pamidronato que con ácido zoledrónico.<sup>9</sup> Se señalan otros factores que pueden contribuir a la aparición de la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos, entre ellos los corticoesteroides, sobre todo la dexametasona y la quimioterapia. Otros factores relacionados son: insuficiencia renal, alcohol, tabaquismo, obesidad, anemia, diabetes mellitus, cirugía periodontal, traumatismos de la mandíbula, caries, tratamientos del canal, infecciones dentarias, entre otros.<sup>10</sup>

La patogénesis de la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos permanece oscura y se plantea que es multifactorial. Los bisfosfonatos los absorbe el esqueleto, sobre todo en sitios de remodelación activa, como sucede en la mandíbula, donde existe un recambio óseo alto debido a la actividad diaria y a la existencia de los dientes. Por lo tanto, los bisfosfonatos se concentran más en las mandíbulas. Inhiben la actividad osteoclástica mediante la inhibición de la enzima farnesiltransferasa e interfieren con el remodelado óseo. Además, tienen propiedades antiangiogénicas que pueden influir en el remodelado óseo y el crecimiento de las células endoteliales, situación agravada, además, por insuficiencia vascular localizada, como consecuencia de cambios isquémicos. Otra teoría es que la flora microbiana estimulada por las intervenciones quirúrgicas puede estimular la necrosis. Las bajas concentraciones de vitamina D y la hipercalcemia pueden estar relacionadas con esta complicación.<sup>10</sup>

*Actinomyces* spp es una bacteria natural de la flora oral y su metabolismo anaerobio sólo permite su proliferación en un hueso previamente necrótico y avascular, como se produce en la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos. Aunque es la bacteria que más se encuentra en el hueso necrótico expuesto, la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos también ocurre en su ausencia. Se han identificado, además, otros gérmenes que pueden colonizar el hueso expuesto.<sup>5</sup>

El tratamiento de la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos es motivo de gran controversia y el consenso entre los profesionales es que la mejor opción es la prevención. Esta "epidemia" de osteonecrosis maxilar o mandibular por bisfosfonatos ha generado confusión debido a la dificultad para curar, por completo, la enfermedad y al poco conocimiento de este evento por parte de algunos profesionales. Enseguida se puntualizan las recomendaciones para el tratamiento correcto de esta complicación.

### **Recomendaciones para la prevención y tratamiento de la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos<sup>1-3</sup>**

#### ***Prevención en pacientes que serán tratados con bisfosfonatos***

1. Eliminar abscesos y dientes en mal estado no recuperables (más de 30 días antes del tratamiento).
2. Rehabilitación de los dientes recuperables.
3. Los terceros molares incluidos, recubiertos de hueso y mucosa pueden dejarse, si no es así deben ser objeto de un procedimiento de endodoncia.
4. Los torus pequeños no requieren extirpación, los grandes y multilobulados sí deben extirparse.
5. Examinar las prótesis del paciente y asegurar su ajuste.
6. Dar información acerca de la higiene diaria de la boca.
8. Los antibióticos profilácticos no están indicados, excepto en los casos que se requiera específicamente por alguna afección previa.
9. Recordar la necesidad de tratamiento complementario de vitamina D y calcio, necesarios en pacientes que recibirán bisfosfonatos.

#### ***Prevención en pacientes que recibieron bisfosfonatos***

1. Mantener una higiene oral excelente.
2. Revisar y reajustar las prótesis removibles. Evitar el uso de implantes.
3. Realizar revisiones y limpiezas frecuentes (enjuagues con clorhexidina al 0.12%).
4. Tratamiento intensivo de las infecciones dentales con procedimientos no quirúrgicos.
5. Si está indicada la extracción por excesiva movilidad dental, comenzar con tratamiento con antibióticos e informar al paciente del riesgo de osteonecrosis.

#### ***Tratamiento de la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos***

1. Evitar cualquier maniobra quirúrgica (cureteje o desbridación de la zona.) El tratamiento quirúrgico sólo debe considerarse cuando fracasa el tratamiento conservador, y debe limitarse a secuestrectomías a demanda, retirando el menor hueso posible y preservando el periostio.
2. Si se requiere cirugía deben administrarse antibióticos durante al menos 10 días.

3. Debido a que los bisfosfonatos permanecen en los huesos durante largos periodos y que muchos pacientes dependen de ellos, la suspensión del tratamiento o la sustitución por otro tipo de medicación no parece tener resultados inmediatos, por lo que esta posibilidad debe analizarla el oncólogo, en cada caso en particular.
4. Evitar las sobreinfecciones (enjuagues con gluconato de clorhexidina al 0.12%, asociar tratamiento con antibióticos de forma intermitente o continua y realizar cultivos de rutina).
6. Colocar obturadores para evitar la infección ósea y mejorar la calidad de vida.
7. Prevenir fracturas patológicas.
8. Con los implantes osteointegrados no existe un consenso uniforme, no están indicados en casos de necrosis establecida.

#### ***Avances en el tratamiento de la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos***

##### *Oxigenación hiperbárica*

La terapia con oxígeno hiperbárico incrementa el oxígeno en la sangre y, por lo tanto, su entrega a los tejidos. Se ha utilizado en la prevención y tratamiento de la osteorradionecrosis de la mandíbula durante más de 30 años y ha dado buenos resultados como tratamiento concomitante en casos de osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos. Puede ser de utilidad por su potencial angiogénico para mejorar la vascularización de las partes blandas y óseas, incrementa la cicatrización de las heridas, reduce el edema y la inflamación, favorece la movilización de las células madre y modera la supresión del recambio óseo que producen los bisfosfonatos. Aunque existe cierta preocupación por la posibilidad de que se incremente el crecimiento de células tumorales, no existen evidencias de que el oxígeno hiperbárico estimule el crecimiento tumoral o las metástasis en los pacientes. En la actualidad existen varios estudios para demostrar la eficacia y seguridad de este tratamiento en pacientes con osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos.<sup>11,12</sup>

##### *Teriparatide*

Este fármaco es un derivado de la hormona paratiroidea y se ha prescrito por más de una década en el tratamiento de la osteoporosis. Tiene un efecto anabólico y estimula el remodelado óseo, mientras que los bisfosfonatos lo disminuyen.<sup>13</sup> Existen reportes de la utilidad de este fármaco en el tratamiento de la osteonecrosis maxilar asociada

con bisfosfonatos, aunque se necesitan más estudios que apoyen estos hallazgos.<sup>13,14,15</sup>

#### *Aplicación local de plasma rico en plaquetas*

Es otra modalidad de tratamiento para pacientes con osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos. El plasma rico en plaquetas contiene gran cantidad de citosinas que promueven la movilización de células mesenquimales con la formación de osteoblastos que generan hueso, además de favorecer la neovascularización y la cicatrización del área afectada. Se ha utilizado en un número reducido de casos por lo que deben realizarse otros estudios.<sup>16</sup>

## CONCLUSION

Todos los pacientes tratados con bisfosfonatos son susceptibles de padecer osteonecrosis de los maxilares. Es necesario prevenir los problemas bucodentales del paciente, remediándolos con antelación para que, una vez iniciado el tratamiento con bisfosfonatos, la mucosa se encuentre íntegra.

Cuando ya se ha establecido el diagnóstico de osteonecrosis, la conducta conservadora parece ser la más indicada, aunque el tratamiento debe estar dirigido a la complementación de las medidas disponibles. El mantenimiento de la higiene bucal y el tratamiento con antibióticos son las medidas más eficaces. Otros tratamientos, como la oxigenación hiperbárica, el teriparatide y la aplicación local de plasma rico en plaquetas parecen prometedores. La atención del paciente debe estar integrada por un equipo multidisciplinario que incluya: estomatólogos, oncólogos, cirujanos orales y maxilofaciales, entre otros.

La conducta conservadora con antibióticos, antisépticos locales y oxigenación hiperbárica, son los pilares del tratamiento que contribuyeron de manera efectiva a la curación de la osteonecrosis que padecía el paciente que aquí se expuso su caso.

## REFERENCIAS

1. Barrientos J, Peral B, Peña G, Sánchez L, García J, Serrat J, y col. Osteonecrosis de los maxilares inducida por

- bisfosfonatos: prevención y actitud terapéutica. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac [revista en la Internet]. 2007 Oct [citado 2012 Nov 13]; 29(5): 309-317. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-05582007000500002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582007000500002&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-05582007000500002>.
2. Rodríguez Campo F, Díaz González F. Complicaciones del tratamiento con bisfosfonatos. En: Navarro Vila C, García Marín F, Ochandona Caicoya S. Tratado de cirugía oral y maxilofacial. Madrid: Arán ediciones, 2009;235-242.
3. García F, Torres E, Pereira M, Jiménez R, Torres D, Gutiérrez J. Osteonecrosis mandibular relacionada con bisfosfonatos. Protocolo de actuación y casos clínicos. Rev SECIB 2008;1:16-28.
4. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofacial Surg 2003;61:115-117.
5. Filleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. J Cancer Res Clin Oncol 2010;136:1117-1124.
6. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:369-376.
7. Rajkumar S. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2012;87:79-88.
8. Berenson J. Myeloma bone disease. Best Practice & Research Clinical Haematology 2005;18:653-672.
9. Rajkumar S. Zoledronic acid in myeloma: MRC Myeloma IX. Lancet 2010;376: 1965-1966.
10. Palaska P, Cartsos V, Zavras A. Bisphosphonates and Time to Osteonecrosis Development. The Oncologist 2009;14:1154-1166.
11. Erkan M, Bilgi O, Mutluoğlu M, Uzun G. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients and Hyperbaric Oxygen Therapy. JO Pancreas 2009;10:579-580.
12. Freiburger J. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2009;67:96-106.
13. Grey A. Teriparatide for Bone Loss in the Jaw. N Engl J Med 2010;363:2458-2459.
14. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. N Engl J Med 2010;363:2473-2474.
15. Lau A, Adachi J. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. J Rheumatol 2009;36:1835-1837.
16. Lee C, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. J Oral Implant 2007;6:371-82.