



Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral

www.elsevier.es/piro



REVISIÓN SISTEMÁTICA

Manejo endodóntico en pacientes con riesgo de osteonecrosis asociada a bifosfonatos. Scoping review



Carolina Rojas^a, Carolina Rivera^a, Julio Villanueva^b y Nicolás Yanine^{b,*}

^a Departamento de Odontología Conservadora, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Departamento de Cirugía y Traumatología Maxilofacial, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 22 de julio de 2014; aceptado el 4 de abril de 2015

Disponible en Internet el 10 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Osteonecrosis;
Osteonecrosis de los
maxilares asociada a
bifosfonatos;
Endodoncia

KEYWORDS

Osteonecrosis;
Bisphosphonate-
associated
osteonecrosis of the
jaw;
Endodontics

Resumen El objetivo de este artículo es revisar la evidencia disponible que asocia la aparición de osteonecrosis maxilar por bifosfonatos (OMB) al tratamiento endodóntico, con sus eventuales consideraciones terapéuticas. Se realizó una búsqueda amplia de la literatura en bases de datos como MEDLINE, EMBASE y CENTRAL. Se definieron previamente criterios de selección que consideraran la endodoncia y la OMB. Se extrajo la evidencia relevante de los artículos que cumplieron con los criterios de selección y se analizaron los siguientes aspectos: implicaciones clínicas en pacientes con riesgo de OMB, indicaciones y manejo endodóntico en pacientes con riesgo de OMB y, por último, se exponen algunas recomendaciones clínicas endodónticas para prevenir el desarrollo de OMB.

© 2014 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Endodontic management in patients with a bisphosphonate-associated risk of osteonecrosis of the jaw. A scoping review

Abstract The aim of this article is to review the available evidence on the occurrence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw, and endodontic treatment approaches. An extensive literature search was performed in databases such as, MEDLINE, EMBASE and CENTRAL. Selection criteria to consider endodontics and bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw were previously defined. Relevant evidence of the articles that met the selection criteria was extracted. The clinical aspects discussed in this article were endodontic indications and therapeutic recommendations in patients with risk of bisphosphonate associated

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nyanine@u.uchile.cl (N. Yanine).

osteonecrosis. Finally, some recommendations are proposed to prevent bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw in the endodontic context

© 2014 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Con el envejecimiento se altera el proceso de remodelación ósea, volviéndose desfavorable, produciéndose un aumento de la reabsorción y una reducción de la formación ósea¹. Los bifosfonatos (tabla 1) son los principales fármacos utilizados para resguardar la salud esquelética², ya que preservan tanto la estructura como el contenido mineral del tejido óseo³. Son prescritos como agentes antirreabsorción que inhiben los osteoclastos adjuntos a la matriz ósea y provocan su apoptosis¹. Los bifosfonatos se utilizan comúnmente no solo en el tratamiento de enfermedades óseas como la osteoporosis y la enfermedad de Paget, sino también para el tratamiento y la prevención de la hipercalcemia maligna en los pacientes con mieloma múltiple y en metástasis óseas de cáncer de mama y de próstata⁴. Los bifosfonatos han tenido un efecto positivo en pacientes con cáncer avanzado en el que se ve afectado el esqueleto⁵.

La osteonecrosis maxilar por bifosfonatos (OMB) se ha convertido en uno de los desafíos más importantes en la comunidad médica desde los primeros reportes que surgieron el año 2003⁶. Esta entidad patológica puede provocar una morbilidad significativa que va desde dolor leve hasta la pérdida significativa de los huesos maxilares y su función⁷. Es una condición debilitante y difícil de tratar. Su principal causa desencadenante es la extracción dental. Aunque la endodoncia no quirúrgica parece ser un procedimiento relativamente seguro, en estos casos se requiere una evaluación y un eventual manejo especial⁸.

La OMB es el principal efecto adverso del tratamiento con bifosfonatos. Es definida como una exposición del hueso mandibular y/o maxilar que persiste por más de 8 semanas en pacientes que no han recibido irradiación en esa región y que han recibido tratamiento con bifosfonatos (tabla 2)⁵.

A pesar de la gran cantidad de casos reportados desde que se publicó esta complicación por primera vez en el año 2003⁶, pocos datos y muchas hipótesis están disponibles sobre su fisiopatología⁹. La supresión excesiva del recambio óseo, infecciones y efectos antiangiogénicos son algunas de las teorías¹⁰. El mecanismo mediante el cual los bifosfonatos inhiben la reabsorción ósea no está totalmente esclarecido. Se sabe que los bifosfonatos son incorporados por los tejidos mineralizados y son liberados durante la reabsorción producida por el recambio fisiológico del tejido óseo. En ese momento son internalizados por los osteoclastos, inhibiendo su capacidad de reabsorción ósea¹¹.

El objetivo de este artículo fue contestar las siguientes preguntas: ¿en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos

existe asociación entre la terapia endodóntica y la aparición OMB?, y ¿cuáles son las consideraciones con respecto al manejo endodóntico que debieran recibir estos pacientes?

Materiales y métodos

El desarrollo de esta revisión del tipo *scoping review* se llevó a cabo de acuerdo a un protocolo de investigación previamente confeccionado.

Búsqueda

Se realizó una estrategia de búsqueda amplia sin limitación de idioma en MEDLINE (1966 hasta septiembre del 2013) EMBASE (1980 hasta septiembre del 2013) y CENTRAL (1993 hasta septiembre del 2013) combinando los siguientes términos: *Bisphosphonate, Endodontic, Endodontics, Osteonecrosis, Periradicular lesions, Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw* (anexo 1).

Adicionalmente se realizó una búsqueda manual en revistas de la especialidad como el *Journal of Endodontics, International Endodontic Journal* y *Endodontics and Dental Traumatology*. Finalmente se buscaron referencias cruzadas en los artículos que resultaron atingentes a la búsqueda y en los resúmenes de congresos relacionados con el tema.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: artículos que relacionaran el tratamiento de endodoncia como tratamiento preventivo o desencadenante de OMB. Artículos que describieran el manejo endodóntico de pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos. Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohorte, casos y control, serie de casos clínicos, reporte de casos clínicos y revisiones narrativas.

Criterios de exclusión: artículos que no mencionaran cualquiera de los aspectos de la endodoncia asociada al uso de bifosfonatos. Comentarios de artículo, cartas al editor y estudios en animales también fueron considerados dentro de los criterios de exclusión.

Resultados

La búsqueda inicial dio como resultado 97 artículos. Se descartaron los artículos duplicados y se realizó una revisión

Tabla 1 Preparaciones de bifosfonatos comercializables en EE. UU. en el año 2009

	Indicación primaria	Contiene nitrógeno	Dosis	Vía	Potencia relativa
Etidronato (Didronel)	Enfermedad Paget	No	300-750 mg día por 6 meses	Oral	1
Tiludronato (Skelid)	Enfermedad Paget	No	400 mg día por 3 meses	Oral	50
Alendronato (Fosamax)	Osteoporosis	Sí	10 mg día 70 mg semana	Oral	1000
Risendronato (Actonel)	Osteoporosis	Sí	5 mg día 35 mg semana	Oral	1000
Ibandronato (Boniva)	Osteoporosis	Sí	2.5 mg día 150 mg mes 3 mg cada 3 meses	Oral IV	1000
Pamidronato (Aredia)	Metástasis ósea	Sí	90 mg cada 3 semanas	IV	1000-5000
Zolendronato (Zometa) (Reclast)	Metástasis ósea Osteoporosis	Sí	4 mg cada 3 semanas 5 mg año	IV	10000

Fuente: Ruggiero et al.⁵.

general inicial de los títulos y resúmenes. Se seleccionaron los artículos pertinentes en relación con el tratamiento de endodoncia y osteonecrosis por bifosfonatos. Finalmente cumplieron con los criterios de selección 9 artículos que fueron los que conformaron esta revisión (tabla 3).

Discusión

Marx et al.¹², en el año 2005, hicieron el primer reporte sobre la asociación entre terapia de endodoncia y OMB. Ellos publicaron que el 11% de sus pacientes con OMB tenían una historia de tratamiento de endodoncia. Observaron OMB en dientes con evidencia radiográfica de fracaso del tratamiento endodóntico u obturación inadecuada¹².

En el año 2005 Sarathy et al.⁴ presentan 2 casos clínicos en que la endodoncia sería un factor precipitante de OMB. En los 2 casos clínicos expuestos por Sarathy, los individuos eran hombres mayores de 70 años con diabetes mellitus y que se encontraban en tratamiento con múltiples fármacos con efectos significativos en el metabolismo del calcio y/o angiogénesis, por lo que con tantas variables sería difícil concluir una relación causa-efecto, aunque parece razonable que algunas asociaciones podrían existir entre estos medicamentos y la enfermedad. Es importante enfatizar que en la revisión de Moynzadeh⁸ se menciona que algunos grupos de pacientes corren un riesgo especial, entre estos, aquellos tratados con bifosfonatos endovenosos, u orales por más de 3 años que presenten enfermedades sistémicas tales como diabetes, terapia con corticoides, entre otras. Esto apoyaría

Tabla 2 Cinco etapas en la clasificación para el diagnóstico de OMB propuesto por la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales

Etapas	Descripción
Categoría de riesgo	Paciente ha sido tratado con bifosfonatos (oral o EV) y aparentemente no hay hueso necrótico
Etapas	
Etapas 0	Presencia de signos y síntomas clínicos no específicos, sin evidencia clínica de necrosis ósea
Etapas 1	Presencia de hueso necrótico y expuesto en pacientes asintomáticos, sin evidencia de infección
Etapas 2	Presencia de hueso necrótico expuesto asociado con infección (dolor y eritema, con o sin drenaje purulento)
Etapas 3	Presencia de hueso necrótico expuesto, dolor, infección y una de las siguientes manifestaciones clínicas: hueso expuesto y necrótico que se extiende más allá de la región del hueso alveolar, lo que produce fractura patológica, fístula extraoral, comunicación bucosinusal, osteólisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula o al piso del seno maxilar

Fuente: tomada de Ruggiero et al.⁵ y Marx et al.¹².

Tabla 3 Resumen de los artículos que cumplieron con los criterios de selección

Tipo de estudio	Artículos encontrados	Autor	Descripción (número de muestra)	Año publicación	Revista
Caso control	2	Hsiao et al. ¹⁶	34 casos 38 control	2009	JOE
		Kyrgidis et al. ¹³	20 casos 20 control	2008	J Clin Oncol
Cohorte	1	Vahtsevanos et al. ¹⁴	1.541 sanos 80 enfermos	2009	J Clin Oncol
Caso clínico	4	Sarathy et al. ⁴	2 casos	2005	JOE
		Nase y Suzuki ¹⁷	1 caso	2006	JADA
		Gallego et al. ⁷	1 caso	2011	J Oral Maxillofac Surg
Revisión narrativa	2	Katz ¹⁸	3 casos	2005	JOE
		Kyrgidis et al. ¹⁵		2010	Aust Endod J
		Moinzadeh et al. ⁸		2013	Int Endod J

la idea de Sarathy acerca de que hay otras variables que podrían tener una injerencia en el desarrollo de OMB, no solo el hecho de que estén bajo tratamiento con bifosfonatos.

En el año 2008 un estudio de casos y controles realizado por Kyrgidis et al.¹³ no pudo confirmar una correlación positiva entre la historia de tratamiento del sistema de canales radiculares y OMB. Sin embargo, este estudio solo incluyó 20 pacientes, por lo que no es posible excluir dicha asociación¹³.

Un estudio de cohorte más reciente, publicado el año 2009 por Vahtsevanos et al.¹⁴, realizado con 1.621 pacientes, tampoco pudo asociar la terapia de endodoncia con el desarrollo de OMB¹⁴. Dado el gran tamaño de la muestra de este estudio, la *American Society of Clinical Oncology* justifica considerar la endodoncia como una modalidad segura para los pacientes que reciben bifosfonatos. Debido a que la evidencia apoya la seguridad de la endodoncia en pacientes que reciben bifosfonatos, podría ser empleado como una estrategia de reducción de riesgos, ya que retrasaría o evitaría las extracciones dentales¹⁵.

Por otro lado, y complementando el estudio de Kyrgidis¹³ y Vahtsevanos¹⁴ acerca de que no hay una relación positiva entre endodoncia y OMB, Hsiao et al.¹⁶ llevaron a cabo un estudio con 34 dientes pertenecientes a 28 pacientes en tratamiento con bifosfonatos y 38 dientes de 30 pacientes como muestra control, que no se encontraban en terapia de bifosfonatos. En los resultados de su estudio retrospectivo de lesiones periapicales en pacientes en tratamiento con bifosfonatos se sugiere que, en seguimientos a corto plazo, hay evidencia radiográfica de que los pacientes que están bajo tratamiento con bifosfonatos por mucho tiempo pueden esperar resultados satisfactorios con la terapia endodóntica convencional, y que este puede ser considerado una alternativa a la exodoncia¹⁶.

En cuanto al manejo endodóntico e implicaciones clínicas en pacientes con riesgo de OMB, Moinzadeh et al., en el año 2013, destacaron que existen 2 pasos durante el tratamiento de endodoncia no quirúrgica que pueden ser capaces de desencadenar el proceso fisiopatológico de OMB; estos son⁸:

1. El odontólogo debe ser lo más cauteloso y atraumático posible en la colocación de un *clamp*, esto lo enfatiza Gallego et al.⁷, quienes concluyeron que el *clamp* puede causar un traumatismo en el tejido periodontal y en el hueso marginal que podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de OMB. Nase y Suzuki¹⁷ reportaron un caso en el que la corrección gingival sin osteotomía, previa a la endodoncia no quirúrgica, condujo a OMB en un paciente medicado con bifosfonatos orales durante 5 años.
2. A pesar de que no hay evidencia clara de si la infección es un evento primario o secundario en la fisiopatología de OMB, el microorganismo *Actinomyces* ha estado presente una vez que la infección ha sido identificada. Se ha demostrado que la microbiota de las lesiones periapicales refractarias al tratamiento de endodoncia a menudo se componen de especies de *Actinomyces*. Por otra parte, aun cuando se siguen protocolos, la extrusión de *detritus* más allá del foramen apical parece ser inevitable durante el tratamiento endodóntico no quirúrgico. Esto plantea la inquietud de utilizar cobertura con antibióticos profilácticos durante el tratamiento de endodoncia no quirúrgica de un diente necrótico en pacientes que estén en tratamiento, o que hayan recibido tratamiento con bifosfonatos. Esta pregunta no ha sido contestada aún en la literatura⁸.

Con respecto a las indicaciones de realizar un tratamiento de endodoncia en un paciente bajo tratamiento con bifosfonatos, en el año 2009 la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial publicó un documento en el *Australian Endodontic Journal* en el que se reportó que «los dientes no restaurables en pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos pueden ser tratados mediante la eliminación de la corona y el tratamiento endodóntico de las raíces que quedan»⁵. Hay poca información disponible acerca de las implicaciones de endodoncia con respecto a la OMB^{4,7}, pero la poca evidencia disponible sugiere que el tratamiento de endodoncia en pacientes que recibieron bifosfonatos es un procedimiento clínico seguro¹⁴.

Se sugieren las siguientes recomendaciones basadas en la literatura:

- Es importante considerar en estos pacientes una interconsulta con el médico tratante¹⁸.
- Algunos grupos corren un riesgo especial y merecen un especial cuidado. Estos incluyen a los pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos, así como los pacientes que han estado tomando bifosfonatos por vía oral durante más de 3 años y que de forma concomitante presenten compromiso sistémico (enfermedad renal crónica, diabetes, terapia con corticoides)^{19,20}.
- El enjuague bucal con clorhexidina unos minutos antes del comienzo del tratamiento podría reducir la carga bacteriana de la cavidad oral, y su objetivo sería reducir la bacteriemia ocasionada por cualquier traumatismo causado en el tejido blando²¹.
- Una disminución o alteración en la vascularización es un factor de riesgo para la osteonecrosis en general; el uso de anestésicos con vasoconstrictores deben evitarse, porque los bifosfonatos ejercen una acción antiangiogénica^{22,23}.
- Evitar el uso de *clamp* o minimizar el traumatismo periodontal puede representar un importante objetivo para la prevención de OMB⁷. Debe prestarse especial atención para evitar cualquier daño a los tejidos gingivales durante la colocación de ellos²⁴. Una alternativa puede ser el uso de cuñas para estabilizar la goma dique reemplazando el *clamp*⁸.
- Debemos minimizar el traumatismo no solo marginal (posición del *clamp*), sino también apical (por ejemplo, la longitud de instrumentación y obturación)¹⁸. Se debe evitar la permeabilidad del foramen, ya que podría aumentar la bacteriemia inherente a cualquier procedimiento dental empeorando el resultado del tratamiento²⁵.
- Evitar la sobreobtención, ya que puede poner en peligro la efectividad del tratamiento, provocando irritación y citotoxicidad alrededor de los tejidos.
- No existe evidencia ni consenso sobre la utilidad de administrar una dosis profiláctica de antibióticos en los pacientes tratados con bifosfonatos previo al tratamiento de endodoncia. Es importante evaluar el riesgo de desarrollar OMB comparado con el eventual riesgo de reacciones adversas derivado del uso rutinario de antibióticos. En los pacientes tratados con bifosfonatos orales por más de 3 años, y con factores de riesgo concomitantes, la profilaxis antibiótica de dosis única podría ser recomendable. En pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos endovenosos también se recomienda esta medida⁸. La presencia *Actinomyces* es común en OMB, el uso de amoxicilina aparecería como primera opción². Si varios dientes en el mismo paciente necesitan ser tratados, deben programarse los tratamientos en una sola visita si es posible, para necesitar solo una cobertura antibiótica⁸.
- No se recomienda el tratamiento de endodoncia quirúrgico y debe considerarse contraindicado en los pacientes que están bajo tratamiento con pamidronato o zolendronato⁴.
- La interrupción del tratamiento con bifosfonatos endovenosos no ofrece ningún beneficio a corto plazo. Sin embargo, si las condiciones sistémicas lo permiten la interrupción a largo plazo puede ser beneficiosa para estabilizar los sitios con OMB, reduciendo el riesgo de un nuevo sitio en donde se desarrolle OMB y reduciendo los síntomas

clínicos⁵. La interrupción del tratamiento con bifosfonatos orales en pacientes con OMB se ha asociado con una gradual mejora clínica en la enfermedad. Debe hacerse en consenso con el médico tratante⁵.

En relación con el diagnóstico diferencial entre dolor odontogénico y dolor por OMB, es importante considerar que este último puede imitar el dolor de origen odontogénico. Los odontólogos deben ser alertados sobre este punto en particular y deben realizar pruebas pulpares y periodontales precisas. Los pacientes con OMB pueden presentar como principales hallazgos clínicos exposición ósea, dolor y aumento de volumen o edema¹⁹. Estos síntomas, como la manifestación clínica inicial de OMB asociada a bifosfonatos, se pueden confundir con el dolor odontogénico y así realizar tratamientos innecesarios o equivocados, como una exodoncia o una endodoncia⁷.

Conclusiones

Los bifosfonatos son un grupo de fármacos ampliamente prescritos para el tratamiento de diversas enfermedades óseas como la osteoporosis y la enfermedad de Paget. También para la prevención de complicaciones óseas y el tratamiento de la hipercalcemia maligna en los pacientes con mieloma múltiple o metástasis óseas de cáncer de mama y de próstata. De acuerdo a la evidencia actual, el tratamiento de endodoncia no quirúrgica es una alternativa segura en comparación a la extracción dental en el desarrollo de OMB. No obstante, se debe ser precavido durante el tratamiento en relación con los siguientes aspectos: desinfección de la cavidad oral con clorhexidina previo al tratamiento, minimizar el traumatismo a los tejidos blandos durante la colocación del *clamp* o sustituirlo por cuñas, no sobreinstrumentar, ni sobreobturar, usar anestesia sin vasoconstrictor y en algunos casos usar profilaxis antibiótica. Es importante considerar que el dolor relacionado con la osteonecrosis puede imitar el dolor de origen odontogénico y debe considerarse el diagnóstico diferencial. Se requieren más estudios para una mayor comprensión en la seguridad del tratamiento de endodoncia en los pacientes con OMB.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1.

Combinaciones de términos utilizados en PUBMED como términos libres y términos Mesh

Combinaciones de términos

Bisphosphonate

Bisphosphonate and endodontic

Bisphosphonate and endodontics

Osteonecrosis and endodontic

Osteonecrosis and endodontics

Osteonecrosis and periradicular lesions

Bisphosphonate and periradicular lesions

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw

Bibliografía

1. Dominguez LJ, di Bella G, Belvedere M, Barbagallo M. Physiology of the aging bone and mechanisms of action of bisphosphonates. *Biogerontology*. 2011;12:397–408.
2. Kyrgidis A, Triaridis S, Vahtsevanos K, Antoniadis K. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate use in breast cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9:1125–34.
3. Kyrgidis A, Triaridis S, Vahtsevanos K. New evidence on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws suggests dental referral prior to commencement of treatment. *Hippokratia*. 2009;13:64.
4. Sarathy AP, Bourgeois SL Jr, Goodell GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Endod*. 2005;31:759–63.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-2009 update. *Aust Endod J*. 2009;35:119–30.
6. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1115–7.
7. Gallego L, Junquera L, Pelaz A, Diaz-Bobes C. Rubber dam clamp trauma during endodontic treatment: a risk factor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:e93–5.
8. Moizadeh AT, Shemesh H, Neirynck NA, Aubert C, Wesselink PR. Bisphosphonates and their clinical implications in endodontic therapy. *Int Endod J*. 2013;46:391–8.
9. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: So many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67 5 Suppl:61–70.
10. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5):1158–61.
11. Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. *J Periodontol*. 2007;584–94.
12. 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.
13. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2008;26:4634–8.
14. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009;27:5356–62.
15. Kyrgidis A, Arora A, Lyroutdia K, Antoniadis K. Root canal therapy for the prevention of osteonecrosis of the jaws: An evidence-based clinical update. *Aust Endod J*. 2010;36:130–3.
16. Hsiao A, Glickman G, He J. A retrospective clinical and radiographic study on healing of periradicular lesions in patients taking oral bisphosphonates. *J Endod*. 2009;35:1525–8.
17. Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc*. 2006;137:1115–9.
18. Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: A report of three cases. *J Endod*. 2005;31:831–4.
19. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67 5 Suppl:2–12.
20. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005;23:8580–7.
21. Cousido MC, Tomas Carmona I, Garcia-Caballero L, Limeres J, Alvarez M, Diz P. In vivo substantivity of 0.12% and 0.2% chlorhexidine mouthrinses on salivary bacteria. *Clin Oral Investig*. 2010;14:397–402.
22. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: Risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1238–9.
23. Soltan J, Zirrgiebel U, Esser N, Schachtele C, Totzke F, Unger C, et al. Antitumoral and antiangiogenic efficacy of bisphosphonates in vitro and in a murine RENCA model. *Anticancer Res*. 2008;28:933–41.
24. Kyrgidis A. Novel hypotheses in the etiopathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:2554.
25. Wu MK, Wesselink PR, Walton RE. Apical terminus location of root canal treatment procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89:99–103.