

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA



**“CONSIDERACIONES DEL USO DE BIFOSFONATOS EN
IMPLANTOLOGÍA ORAL”**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD EN IMPLANTOLOGÍA ORAL**

AUTOR

CIRUJANO DENTISTA:

MARIA ELIZABETH LAZO GARCIA

ASESOR:

Mag. Sebastian Armando Passano Del Carpio
(<https://orcid.org/0000-0002-0330-7142>)

LIMA - PERÚ

2024

CONSIDERACIONES DEL USO DE BIFOSFONATOS EN IMPLANTOLOGÍA ORAL

INFORME DE ORIGINALIDAD

15%

INDICE DE SIMILITUD

14%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
2	eprints.ucm.es Fuente de Internet	1%
3	ouci.dntb.gov.ua Fuente de Internet	1%
4	inba.info Fuente de Internet	1%
5	www.elsevier.es Fuente de Internet	1%
6	Submitted to Universidad de Guadalajara Trabajo del estudiante	<1%
7	issuu.com Fuente de Internet	<1%
8	actaodontologica.com Fuente de Internet	<1%
9	adm.org.mx Fuente de Internet	

DEDICATORIA

A mis maestros, que a lo largo del pregrado y posgrado de mi carrera me brindaron sus enseñanzas y el apoyo necesario para desarrollar mis potenciales.

A mi familia, el motor que me impulsa a aprender y superarme.

A todos ustedes, en agradecimiento por su ánimo y buena voluntad.

ÍNDICE GENERAL

	Pag
INTRODUCCIÓN	7
CAPITULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.1. Descripción de la realidad problemática	9
1.2 Problemas de investigación	10
1.3 Objetivos de investigación	10
1.4 Propósito de la investigación	11
1.5 importancia de la investigación	11
1.6 Limitaciones de la investigación	12
CAPITULO II. ANTECEDENTES	13
CAPITULO III MARCO TEORICO	18
CAPITULO IV METODOLOGIA	20
4.1 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	20
4.1.1 Fuentes bibliográficas	20
4.1.2 Extracción de datos	20
4.1.3 Estrategia de búsqueda	21
4.1.4 Consideraciones éticas	21
CAPITULO V RESULTADOS	22
CONCLUSIONES	69
RECOMENDACIONES	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
ANEXOS	

INDICE DE TABLAS

	Pag
Tabla 1. Régimen de agentes antirresortivos según la enfermedad ósea subyacente.	50
Tabla 2. Estadíos de la osteonecrosis maxilar según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales	53
Tabla 3. Terapias adyuvantes aplicadas en el tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula.	64

INDICE DE FIGURAS

	Pag
Figura 1. Estructura química de un bifosfonato.	22
Figura 2. Comparación entre la estructura química de un pirofosfato y un bifosfonato.	23
Figura 3. Estructura química comparativa de algunos bifosfonatos.	24

RESUMEN

Uno de los fármacos más recomendados para el tratamiento de los desequilibrios en el metabolismo óseo es el bifosfonato. En odontología, actualmente se está analizando su efecto sobre la osteointegración de implantes dentales, entre otras aplicaciones.

Sin embargo, su uso también puede producir efectos adversos, como la osteonecrosis maxilar. A pesar de sus implicancias clínicas, el conocimiento de los estudiantes y profesionales odontológicos sobre este tema son deficientes, y no suelen realizar las interconsultas médicas necesarias para tratar estos casos.

El objetivo del estudio fue presentar una revisión de los artículos científicos publicados acerca del uso de bifosfonatos y sus repercusiones en el campo odontológico, y proponer una guía de tratamiento para pacientes que reciben este tipo de terapia.

La información se obtuvo de las bases de datos: Medline (PubMed), LILACS, Dentistry and Oral Sciences Source-EBSCO, SciELO e Índice Médico Español.

Se concluye que el tratamiento de pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos requiere de la cooperación entre médicos y odontólogos. Solo se deben realizar procedimientos quirúrgicos cuando sean estrictamente necesarios; de ser el caso, se debe realizar la interconsulta médica, solicitar el consentimiento informado del paciente, trabajar efectuando el menor traumatismo posible bajo condiciones asépticas, y emplear anestesia sin vasoconstrictor.

Palabras clave: Bifosfonatos, medicamentos antiresortivos, implantes dentales, osteonecrosis (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

One of the most recommended drugs for treatment of imbalances in bone metabolism is bisphosphonate. In dentistry, its effect on the osseointegration of dental implants, among other applications, is currently being analyzed.

However, its use can also produce side effects such as maxillary osteonecrosis. Despite its clinical implications, the knowledge of dental students and professionals on this subject is deficient, and they do not usually make the necessary medical interconsultations to treat these cases.

The objective of the study was to present a review of scientific articles about the use of bisphosphonates and their repercussions in dentistry, and to propose a treatment guide for patients receiving this type of therapy.

The information was obtained from the databases: Medline (PubMed), LILACS, Dentistry and Oral Sciences Source-EBSCO, SciELO and Spanish Medical Index.

It is concluded that the treatment of patients undergoing bisphosphonate therapy requires cooperation between physicians and dentists. Surgical procedures should only be performed when strictly necessary; If this is the case, medical consultation must be carried out, the patient's informed consent must be requested, work must be done with as little trauma as possible under aseptic conditions, and anesthesia without vasoconstrictor must be used.

Key words: Bisphosphonates, antiresorptive drugs, dental implants, osteonecrosis (Source: MesSH NLM).

INTRODUCCION

Uno de los fármacos más recomendados para el tratamiento de los desequilibrios en el metabolismo óseo es el bifosfonato, agente mediador que actúa disminuyendo su reabsorción mediante la inhibición de los osteoclastos. En el campo implantológico, actualmente se está analizando el efecto de su aplicación sistémica y local sobre la osteointegración de implantes dentales, entre otras aplicaciones.

Sin embargo, su uso puede provocar efectos secundarios: los pacientes medicados con bifosfonatos que van a someterse a procedimientos quirúrgicos presentan mayor riesgo de desarrollar complicaciones como la osteonecrosis maxilar.

A pesar de sus implicancias clínicas, estudios realizados en otros países han reportado que los conocimientos de los profesionales y estudiantes de odontología sobre este tema son deficientes, y no suelen realizar las interconsultas médicas necesarias para su tratamiento.

El objetivo del estudio fue presentar una revisión actualizada de la literatura científica publicada acerca del uso de bifosfonatos y sus repercusiones en el campo odontológico, y proponer una guía de tratamiento para pacientes que reciben este tipo de terapia. El tema es importante pues permitirá profundizar los conocimientos relacionados al mecanismo de acción de los bifosfonatos, enfatizando la importancia de la atención preventiva y el manejo multidisciplinario con participación del paciente para disminuir los efectos secundarios. Además, se brindará una guía clínica dirigida al odontólogo general, que le permitirá un correcto manejo de estos pacientes.

Para el presente estudio se realizó una revisión bibliográfica de artículos obtenidos de las bases de datos: Medline (PubMed), LILACS, Dentistry and Oral Sciences Source-

EBSCO, SciELO e Índice Médico Español referidos a implantes en pacientes medicados con bifosfonatos / drogas resorptivas.

El primer capítulo presenta la descripción de la situación problemática, la formulación de los problemas y objetivos, e importancia del estudio. En el segundo capítulo se presentan antecedentes actualizados que brindan soporte a la investigación. El tercer capítulo comprende la base teórica del estudio. El cuarto capítulo corresponde la descripción de los aspectos metodológicos. El quinto capítulo desarrolla los conceptos básicos sobre los bifosfonatos y su relación con la osteointegración e implantología oral, el conocimiento y las actitudes de los odontólogos respecto a estos fármacos, y una guía para el tratamiento odontológico del paciente que recibe terapia con bifosfonatos. Finalmente, se presentan las conclusiones del estudio y las respectivas recomendaciones.

CAPITULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

Los desequilibrios en el metabolismo óseo – principalmente por aumento de la resorción osteoclástica – son característicos de un amplio grupo de enfermedades que abarcan desde la osteoporosis y otras patologías benignas hasta la pérdida ósea inducida por el avance de neoplasias malignas y los fármacos asociados (1).

Uno de los principales fármacos empleados para su tratamiento es el bifosfonato, mediador del metabolismo óseo que actúa disminuyendo su reabsorción mediante la inhibición de la función osteoclástica (1-4). Sus propiedades y mecanismo de acción han permitido su aplicación para tratar distintas enfermedades que afectan el tejido óseo, como la osteoporosis, osteogénesis imperfecta, metástasis óseas, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget y mieloma múltiple (3-8). En el campo implantológico, actualmente se está analizando el efecto de los bifosfonatos sobre la osteointegración del implante dental (9-17).

Sin embargo, su uso puede presentar efectos adversos: los pacientes medicados con bifosfonatos que requieren exodoncias, colocación de implantes o cirugías que comprometan el tejido óseo, presentan mayor riesgo de desarrollar complicaciones como la osteonecrosis maxilar (3,18,19). Este cuadro se manifiesta clínicamente como una exposición de hueso maxilar necrótico, que permanece sin cicatrizar por más de 8 semanas, y que suele acompañarse de dolor, inflamación, movilidad dentaria o supuración (1-3,5,8,18,20,21). El cuadro es doloroso, y puede afectar significativamente la calidad de vida de las personas afectadas (1,22).

A pesar de sus implicancias clínicas, estudios realizados en otros países coinciden que el conocimiento de los estudiantes y odontólogos sobre este tema son insuficientes, y no existe una adecuada cooperación con los médicos para atender a estos pacientes (3,5,19,23-26).

1.2 Problemas de investigación

1.2.1 Problema general

- ¿Cómo influye administración de bifosfonatos en la terapia odontológica?

1.2.2 Problemas específicos

- ¿Cómo influye la administración de bifosfonatos en la oseointegración y en la terapia de implantes dentales?

- ¿Cómo influye la administración de bifosfonatos en los procedimientos de cirugía oral y en la aparición de osteonecrosis?

- ¿Cuál es el protocolo a seguir para el tratamiento estomatológico de pacientes tratados con bifosfonatos?

1.3 Objetivos de investigación

1.3.1 Objetivo general

- Definir en qué manera la administración de bifosfonatos influye en la terapia odontológica.

1.3.2 Objetivos específicos

- Describir cómo influye la administración de bifosfonatos en la oseointegración y en la terapia de implantes dentales.
- Describir cómo influye la administración de bifosfonatos en los procedimientos de cirugía oral y en la aparición de osteonecrosis.
- Establecer el protocolo a seguir para el tratamiento estomatológico de pacientes tratados con bifosfonatos

1.4 Propósito de la investigación

El estudio permitirá profundizar los conocimientos relacionados al mecanismo de acción de los bifosfonatos, enfatizando la importancia de la atención preventiva y el manejo multidisciplinario con participación del paciente para disminuir los efectos secundarios.

Además, se brindará una guía clínica dirigida al odontólogo que le permitirá un correcto manejo de este tipo de pacientes con reducción de riesgos, estableciendo criterios para definir la necesidad de una derivación a la especialidad médica, mejorando su salud bucal y, por ende, su calidad de vida.

1.5 Importancia de la investigación

- La osteonecrosis asociada a bifosfonatos constituye un cuadro doloroso que disminuye significativamente la calidad de vida del paciente. Los profesionales de salud deben estar debidamente capacitados sobre los efectos adversos de estos fármacos, y la importancia de un manejo interdisciplinario.

1.6 Limitaciones de la investigación

- En nuestro país existen pocos estudios acerca de las repercusiones de los bifosfonatos en los procedimientos odontológicos, específicamente respecto a la osteonecrosis maxilar.
- A nivel mundial, existen pocos estudios sobre la aplicación de bifosfonatos para incrementar la osteointegración de los implantes.

CAPITULO II. ANTECEDENTES

- **Byeon S, et al.** (2023) evaluaron en Corea la biocompatibilidad y osteointegración de minitornillos de ortodoncia confeccionados con una aleación de titanio - 6, aluminio - 4 y vanadio (Ti-6Al-4V) y una capa de nanotubos de dióxido de titanio (TiO₂ -TNT) cargados con ibandronato. Para cargar los minitornillos se emplearon 2 métodos: inmersión continua en ibandronato por 60 minutos o 6 inmersiones de 10 minutos. Se observó que el TiO₂ -TNT formado por oxidación anódica formó una estructura compacta y completamente autoorganizada que liberó su contenido de manera estable durante 7 días después de ser cargado con ibandronato. Los minitornillos cargados con ibandronato fueron implantados en ambas tibias de ratas, donde se observó una rápida regeneración ósea inicial. En el método de inmersión continua en ibandronato por 60 minutos, la liberación disminuyó rápidamente (al quinto día ya no liberaba), mientras que con el método de inmersión 6 inmersiones de 10 minutos, la liberación se mantuvo estable por 7 días. El estudio concluye que la liberación constante de ibandronato de la capa de TNT de los minitornillos de ortodoncia de aleación Ti-6Al-4V puede mejorar eficazmente la biocompatibilidad y osteointegración de los implantes (12).

- **Kniha K, et al.** (2023) evaluaron en Alemania la osteointegración de implantes de circonio y titanio en maxilares de rata que recibieron terapia antirresortiva sistémica. El diseño fue experimental. Para el estudio se seleccionaron 54 ratas Sprague-Dawley que recibieron medicación sistémica antiresortiva (ácido zoledrónico o ácido alendrónico) por 4 semanas. Transcurrido ese tiempo se les colocó un implante de circonio y uno de titanio en el maxilar después de la exodoncia. Tres meses después de la colocación del implante,

se evaluaron muestras histopatológicas para determinar los parámetros de osteointegración del implante. La relación hueso-implante-contacto no reveló diferencias significativas entre grupos o entre materiales. La distancia entre el hombro del implante y el nivel óseo fue significativamente mayor adyacente a los implantes de titanio del grupo de ácido zoledrónico en comparación con los implantes de circonio del grupo control ($p = 0,0005$). Se detectaron signos de neoformación ósea en todos los grupos, sin diferencias significativas. Sólo se detectaron signos de necrosis ósea alrededor de los implantes de circonio en el grupo de control. El estudio concluye que con ambas terapias antiresortivas ((ácido zoledrónico y ácido alendrónico) y materiales de implantes (circonio y titanio) se reportaron niveles similares de osteointegración (13).

- **Knih K, et al.** (2022) evaluaron en Alemania la respuesta inflamatoria y los parámetros clínicos de dientes naturales e implantes colocados en ratas que recibieron terapia antiresortiva sistémica. El diseño fue experimental. Para el estudio se seleccionaron 54 ratas Sprague-Dawley, las cuales fueron asignadas aleatoriamente a 3 grupos según la terapia antiresortiva: ácido zoledrónico (0,04 mg/kg por vía intravenosa una vez a la semana), ácido alendrónico (0,2 mg/kg por vía subcutánea cinco veces por semana) y un grupo control. La medicación fue aplicada por 4 meses. Después de 4 semanas, se insertó un implante de circonio o de titanio en la cavidad del primer molar del maxilar superior de las ratas. La evaluación *in vivo* incluyó parámetros inflamatorios del huésped y las tasas de supervivencia y éxito del implante al cabo de 3 meses. Las incompatibilidades de los materiales contra las nanopartículas de titanio y circonio se evaluaron *in vitro* después de la estimulación de células del bazo de las ratas. La observación *in vivo* reportó que la liberación de IL-6 por los implantes de titanio fue mayor que la del grupo control, en comparación con el grupo de ácido zoledrónico. El grupo control mostró mayores

valores de IL-6 en comparación con el grupo de ácido alendrónico. *In vitro*, sólo el lipopolisacárido y no las nanopartículas del implante estimularon una producción significativa de IL-6 y TNF α . El estudio concluye que, respecto a las mediciones de IL-6 y TNF α *in vivo* e *in vitro*, los valores fueron similares para todos los materiales. No se detectó estimulación *in vitro* significativa de células del bazo de rata con respecto a las nanopartículas de óxido de titanio ni de óxido de circonio (27).

- **Yu RQ, et al.** (2021) evaluaron en Hong Kong el efecto de los bifosfonatos sobre la osteointegración de implantes dentales en conejos. El diseño fue experimental. Para el estudio se seleccionaron 20 conejas blancas de Nueva Zelanda. A la mitad de ellas se les administró ácido zoledrónico 4 semanas previas a la cirugía, mientras que la otra mitad solo se les aplicó solución salina. Seguidamente se les colocó un implante dental de titanio en el hueso de la calota. El tratamiento con ácido zoledrónico o solución salina continuó después de la cirugía durante 4 semanas (subgrupo a corto plazo) u 8 semanas (subgrupo a largo plazo) hasta el sacrificio. Se administraron tres soluciones diferentes de marcado de fluorocromos para evaluar las tasas de crecimiento óseo. Se sometieron muestras del hueso calvarial y de la mandíbula a tomografía microcomputada, microscopio confocal y análisis histológico. Se encontró que el tratamiento con ácido zoledrónico redujo significativamente las tasas de crecimiento óseo en el hueso calvarial, pero no influyó en la densidad mineral ósea ni en la microarquitectura trabecular. Se encontraron proporciones de contacto hueso-implante significativamente más bajas en los animales tratados con ácido zoledrónico en comparación con los controles en la semana 4 pero no en la semana 8. El estudio concluye que la dosis oncológica de ácido zoledrónico suprime las tasas de crecimiento óseo del hueso calvarial; este fármaco puede tener un efecto

adverso sobre la osteointegración del implante dental a corto plazo, pero este efecto tiende a disminuir a largo plazo (28).

- **Kniha K, et al.** (2021) realizaron un estudio en Alemania para evaluar *in vivo* e *in vitro* el desarrollo de depósitos bacterianos y parámetros morfológicos alrededor de los implantes dentales de circonio y titanio en comparación con los dientes naturales de rata que recibieron terapia antirresortiva sistémica. El diseño fue experimental. Para el estudio se seleccionaron 54 ratas Sprague-Dawley, las cuales fueron asignadas aleatoriamente a 3 grupos según la medicación recibida: ácido zoledrónico, ácido alendrónico y sin medicación (control). Después de 4 semanas de administración del fármaco, se insertó inmediatamente un implante de circonio o de titanio. El análisis microbiológico realizado 1 semana, 8 semanas y 12 semanas después de la cirugía incluyó el recuento bacteriano total y mediciones de composición. Las muestras se analizaron en un microscopio electrónico de barrido y espectroscopia de rayos X de energía dispersiva. La morfología de las células óseas se evaluó por microscopía electrónica de transmisión. Una semana después de la cirugía, se encontró que los implantes de titanio y circonio del grupo de ácido alendrónico y control mostraron un recuento bacteriano significativamente mayor en comparación con los dientes naturales en ratas a las que se les administró ácido zoledrónico. Después de tres meses no hubo diferencias entre los grupos. En el grupo de control, el análisis por microscopía electrónica mostró que los osteoblastos tenían un retículo endoplasmático fuertemente desarrollado. Por el contrario, el retículo endoplásmico de los osteoblastos de los animales tratados con ambos fármacos estaba significativamente menos desarrollado, lo que indica menor actividad. El estudio concluye que ningún material de implante fue superior al otro en el seguimiento de 3

meses. Los bifosfonatos se pueden utilizar para reducir no sólo la actividad de los osteoclastos sino también la de los osteoblastos en el hueso periimplantario (14).

CAPITULO III MARCO TEORICO

3.1 Bifosfonatos

Los bifosfonatos fueron sintetizados por químicos alemanes en el siglo XIX, e introducidos industrialmente como agentes antisarro y anticorrosivo, por su capacidad para evitar el depósito de carbonato de calcio en superficies (29-31).

En la década del 60 se introdujo el primer bifosfonato con indicaciones terapéuticas, aunque tenía el inconveniente de que se hidrolizaba rápidamente; para entonces se había comprobado que estos compuestos tenían una gran afinidad con el tejido óseo e inhibían la transformación de fosfato de calcio amorfo a hidroxiapatita, lo cual permitía disminuir la disolución de los cristales óseos (30,32).

En la década del 90 se introdujeron como una alternativa a las terapias de restitución hormonal para la osteoporosis posmenopáusica y otras enfermedades osteolíticas (30). El primer bifosfonato aprobado formalmente en 1995 por Estados Unidos fue *Fosamax* (alendronato de sodio), producido por Merck & Co (2).

3.2 Osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos

Exposición de hueso necrótico en el maxilar (superior o inferior) que permanece sin cicatrizar por más de 8 semanas, sin antecedentes de radioterapia maxilofacial y que han sido tratados con medicación antiresortiva o inhibidores de la angiogénesis (1-3,5,8,20,21,33-35). El cuadro puede presentar inflamación, movilidad o pérdida dentaria, dolor o supuración (1,18).

3.3 Oseointegración

Conexión directa y funcional a nivel microscópico, entre tejido óseo sano y la superficie de un implante odontológico sometido a fuerzas masticatorias (36).

CAPITULO IV METODOLOGIA

4.1 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Estudio retrospectivo de corte transversal, realizado mediante el análisis de artículos científicos sobre los bifosfonatos y su relación con la implantología oral.

4.1.1 Fuentes bibliográficas

Se emplearon las siguientes bases de datos: Medline (PubMed), LILACS, Dentistry and Oral Sciences Source-EBSCO, SciELO e Índice Médico Español.

4.1.2 Extracción de datos

Los artículos se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Investigaciones observacionales o experimentales; prospectivos o retrospectivos, longitudinales o transversales; revisiones sistemáticas, series de casos y casos clínicos focalizados en el tema.
- Idioma: inglés, español o portugués.
- Años de publicación: desde el año 2018 hasta 2024

Criterios de exclusión:

- Reportes de pacientes que presentaron osteonecrosis de los maxilares no asociada a medicamentos (P.ej. asociada a radioterapia).
- Cartas al editor.

4.1.3 Estrategia de búsqueda

Como estrategia de búsqueda se emplearon los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings): “diphosphonates”, “bisphosphonates”, “osteonecrosis”, “dental implants”. La traducción al español de los mismos términos se empleó para la búsqueda en el Índice Médico Español.

Otras fuentes se obtuvieron de las citas que aparecían en artículos revisados previamente.

4.1.4 Consideraciones éticas

- El estudio fué aprobado por el Asesor y el Comité Revisor de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega (UIGV).
- El estudio fué aprobado por el Comité de Ética - UIGV.
- El presente trabajo se realizará respetando los derechos de autor, mediante la colocación de las respectivas citas bibliográficas.
- Por constituir una revisión bibliográfica, el estudio no comprometerá la salud de seres vivos.

CAPITULO V RESULTADOS

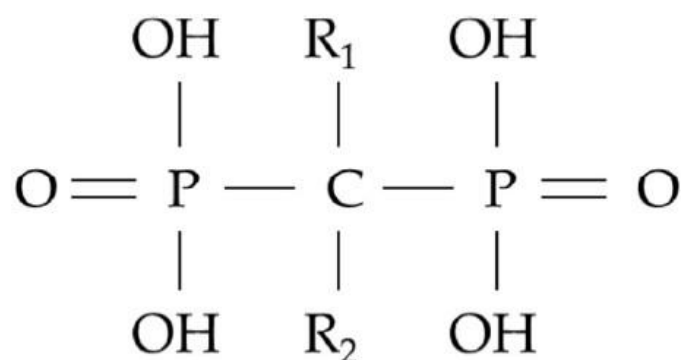
5.1 Bifosfonatos

5.1.1 Definición

Los bifosfonatos son fármacos mediadores del metabolismo óseo, que actúan disminuyendo la reabsorción ósea mediante la inhibición de la función de los osteoclastos (2-4).

Una particularidad que presentan es la presencia de un átomo de carbono unido a dos átomos de fósforo (P-C-P), a diferencia de sus análogos pirofosfatos (P-O-P) (Figura 1). Esta característica les brinda resistencia a la hidrólisis enzimática, y una mayor adhesión a los cristales de hidroxiapatita fosfato cálcico) (27,29,33,37,38).

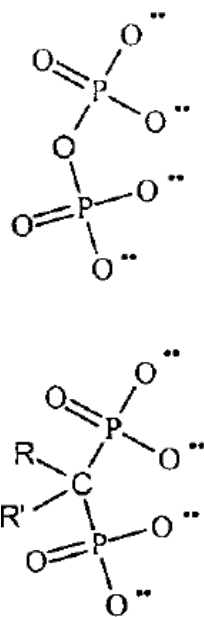
Figura 1. Estructura química de un bifosfonato. Si presenta un nitrógeno o grupo amino, el compuesto será denominado “bifosfonato nitrogenado”. (Tomado de: George EL, Lin YL, Saunders MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology Perspective, Bone Reports. 2018;8:104–109).



Si comparamos la estructura del bifosfonto con la de un pirofosfato notaremos que el átomo de oxígeno ha sido remplazado por un átomo de carbono, y las dos valencias libres

del carbono por los radicales R y R'. Por lo general, R es un grupo hidroxilo y R' una cadena hidrocarbonada (32).

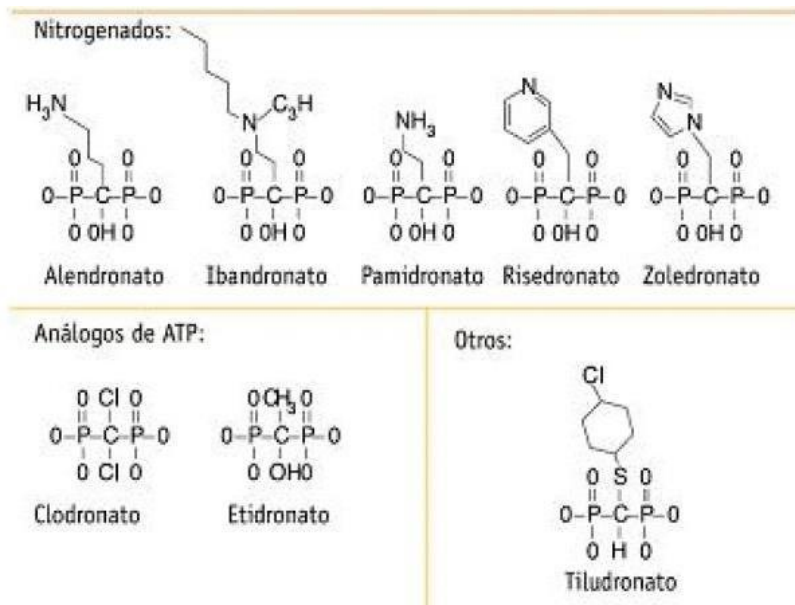
Figura 2. Comparación entre la estructura química de un pirofosfato y un bifosfonato. (Tomado de: Adrover M, Juste JL, Tuset M, Codona C, Ribas J. Revisión clínica de la utilización de los bifosfonatos. Farm Hosp. 2000;24(2):74-82).



Los bifosfonatos se caracterizan por su afinidad a los cristales de hidroxiapatita, y por inhibir la formación, agregación y disolución de dichos cristales. Su unión a la hidroxiapatita se realiza de dos formas: didentada (un átomo de oxígeno de cada grupo fosfanato se adhiere al calcio presente en la hidroxiapatita; P.ej. el clodronato) o tridentada (además de las dos uniones anteriores, se unen por el grupo hidroxilo – radical R – del carbono central). Esta unión es más fuerte, lo que podría explicar la diferencia de potencia entre los distintos bifosfonatos (32).

La capacidad antiresortiva del bifosfonato está dada por el radical R', la cual aumenta con la longitud de la cadena hidrocarbonada. La existencia de una amina primaria aumenta la potencia y metilación del grupo amino (P.ej. alendronato y pamidronato); la inclusión de un heterociclo la aumenta todavía más (P.ej. zledronato e ibandronato) (32).

Figura 3. Estructura química comparativa de algunos bifosfonatos. (Tomado de: Sánchez Y, Tejerina JM, Sicilia A, Tejerina P. Repercusión de los bisfosfonatos durante el tratamiento odontológico: incidencia de osteonecrosis de los maxilares, prevención y actitud terapéutica. Cient Dent 2010;7;2:89-97).



5.1.2 Indicaciones

En general, los bifosfonatos son fármacos empleados para tratar enfermedades que producen una pérdida excesiva de tejido óseo, como la osteoporosis, osteogénesis imperfecta, mieloma múltiple, hipercalcemia maligna, metástasis óseas y enfermedad de Paget (3-8,29).

Específicamente, los bifosfonatos orales se indican para pacientes con alteraciones del metabolismo óseo (P.ej. osteoporosis, osteopenia, osteogénesis imperfecta), mientras que los bifosfonatos intravenosos se indican para pacientes con compromiso sistémico (P.ej. enfermedad de Paget, mieloma) y para la prevención de metástasis en terapia de cáncer (1,30,39).

Como beneficio colateral del tratamiento con bifosfonatos, se ha detectado un menor riesgo de presentar cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, y de mortalidad por esta enfermedad (4).

5.1.3 Contraindicaciones

Los bifosfonatos están contraindicados en las siguientes situaciones (32):

- Insuficiencia renal grave.
- Alergia a bifosfonatos.
- Problemas gastrointestinales (P.ej. reflujo gastroesofágico, acalasia).
- Embarazo, lactancia.

5.1.4 Clasificación e Bifosfonatos

- Clasificación según su evolución (2):

- 1.- Primera generación: etidronato (bifosfonato original; forma un derivado de ATP que inhibe la función osteoclástica y programa su muerte celular por apoptosis; no se usa mucho pues tiene menor potencia y puede causar osteomalacia).
- 2.- Segunda generación: bifosfonatos no nitrogenados: tiludronato, ibandronato, alendronato y pamidronato (100 veces más potentes que el etidronato).
- 3.- Tercera generación: bifosfonatos nitrogenados: actúan a nivel de la enzima farsenil pirofosfato sintasa: risedronato y ácido zoledrónico (1000 veces mas potentes que el etidronato).

- Clasificación según la presencia de nitrógeno en su composición (30):

1.- Bifosfonatos nitrogenados (bifosfonatos aminados, amino-bifosfonatos): alendronato, ibandronato, risedronato, ácido zoledrónico y pamidronato.

2.- Bifosfonatos no nitrogenados (no aminados): clodronato, etidronato y tiludronato.

Los bifosfonatos que contienen nitrógeno presentan una mayor potencia en la inhibición osteoclástica, además de un efecto antitumoral (29,33).

- Clasificación según su vía de administración (1,29):

1.- Vía oral: tiludronato, etidronato, alendronato y risedronato.

2.- Vía intravenosa: zoledronato, pamidronato.

3.- Vía oral o intravenosa: clodronato e ibandronato.

5.1.5 Farmacocinética

En general, los bifosfonatos son absorbidos, almacenados y excretados sin mayor alteración, debido a su estructura química (P-C-P) que la convierte en una molécula altamente resistente a la acción enzimática. El radical R' sí puede ser hidrolizado y metabolizado, dependiendo de su estructura (32).

Una vez ingerido, en cuestión de horas aproximadamente la mitad del bifosfonato se adsorbe a la hidroxiapatita y se transforma en parte permanente de la estructura ósea, liberándose lentamente durante el proceso de remodelado; las partículas libres son eliminadas rápidamente por la vía renal (2,4). La vida media plasmática es reducida (entre 20 minutos y 2-3 horas), mientras que su vida media en tejido óseo es considerablemente prolongada (algunos pueden llegar a los 10 años) (4,29).

Su absorción disminuye con los alimentos, especialmente con el hierro y el calcio (32).

5.1.6 Mecanismo de acción

La mayor parte de fármacos indicados para trastornos óseos inhiben la reabsorción de hueso, actuando a nivel de los osteoclastos (P.ej. bifosfonato, calcitonina, estrógeno, denosumab). Otros fármacos estimulan la acción de los osteoblastos (P.ej. teriparatida), mientras que otros tienen acción dual: inhiben la reabsorción ósea y estimulan su formación (P.ej. estroncio) (4).

En términos generales, el efecto de los bifosfonatos varía dependiendo de su generación. La primera generación (bifosfonatos que no contenían nitrógeno) inducían la apoptosis induciendo la síntesis de un análogo tóxico del adenosin trifosfato (ATP) (2,40). Para ello, estos bifosfonatos unidos al calcio son absorbidos mediante endocitosis por los osteoclastos y se incorporan como metabolitos tóxicos - análogos del ATP -, acumulándose en el citosol y bloqueando sus funciones básicas hasta causar la muerte celular (37,41,42).

La segunda y tercera generación (pirofosfatos que contienen compuestos nitrogenados) ofrecen mayor potencia, y actúan inhibiendo la farnesilpirofosfato-sintetasa - enzima de la vía del mevalonato, necesaria para la modificación post-traducciona l de las proteínas de unión del guanosin trifosfato (GTP) -, induciendo la apoptosis de los osteoclastos (2,38,40-42). La vía del mevalonato participa en la síntesis del colesterol, interviene también en el tránsito subcelular de proteínas que mantiene la forma del citoesqueleto necesaria para el contacto del osteoclasto con la superficie ósea. Las estatinas – usadas para controlar la hipercolesterolemia – también actúan sobre esta vía e inhiben la reabsorción ósea, aunque en menor medida que los bifosfonatos (13). Los bifosfonatos también actúan inhibiendo la maduración de los preosteoclastos a osteoclastos, a través de la vía RANK-RANKL (38).

En el caso de los bifosfonatos orales, la acumulación ósea y la afectación a los osteoclastos es gradual; el riesgo de osteonecrosis maxilar aumenta cuando son administrados por más de 3 años. En comparación, con los bifosfonatos intravenosos la acumulación ósea es rápida y en mayores concentraciones, induciendo la apoptosis de osteoclastos e inhibiendo la capacidad osteoclastogénica del hueso medular; el riesgo de osteonecrosis maxilar aumenta cuando son administrados por más de 8 meses (29).

Después de su administración oral, se absorbe menos del 5% cuando se ingiere con el estómago vacío, y este porcentaje se reduce aún más cuando se administra con alimentos o determinados fármacos. Por ello se recomienda que se tomen al levantarse con un vaso entero de agua, media hora antes de ingerir otra cosa (4). Tanto la potencia como la adhesión a la hidroxiapatita varían dependiendo del tipo de bifosfonato (2,40).

5.1.7 Interacciones

Los bifosfonatos tienen pocas interacciones con otros fármacos. Los suplementos de calcio y antiácidos disminuyen su absorción; debido a ello se aconseja tomarlos 2 horas antes o después de su administración (4).

5.1.8 Sobredosis

En estos casos se pueden presentar signos y síntomas de hipocalcemia (hormigueo, parestesia, tetania, convulsiones), ulceraciones, inflamación y/o hemorragia gastrointestinal.

En estos casos se aconseja:

- Monitoreo de constantes vitales.
- ECG.

- Niveles de calcio sérico.
- Hemograma, electrolitos, función renal y estado hídrico en pacientes con hipotensión o sospecha de sangrado intestinal.

5.1.9 Efectos secundarios

Los bifosfonatos administrados por vía oral pueden causar erosión esofágica e irritación gástrica, especialmente cuando se administran a elevadas dosis (P.ej. para tratar la enfermedad de Paget (4,32). También pueden presentarse náuseas leves, dispepsia, diarrea o estreñimiento (2,4,29,32); también puede darse fiebre y síndrome pseudogripal, hipocalcemia e inhibición de la mineralización ósea cuando se administra de forma continua (por esta razón se suele indicar la administración intermitente (32).

La administración intravenosa puede provocar reacciones agudas como fiebre leve, mialgia, dolor de cabeza, artralgia, y dolor de huesos, durante las primeras 24 o 72 horas que siguen a su administración (2). Sin embargo, el mayor efecto tóxico se da a nivel renal, por lo que se recomiendan controles cada 3 a 6 meses, que incluyan análisis de proteínas renales y creatinina sérica (29).

El uso prolongado de bifosfonatos (más de 5 años) puede incrementar el riesgo de fracturas atípicas de fémur (fracturas subtrocantéricas y diafisiarias, ubicadas debajo de la articulación de la cadera o en la parte larga del hueso respectivamente) (4,43). Meses antes de la fractura, los pacientes suelen experimentar un dolor sordo en el muslo o ingle; en estos casos se recomienda que el especialista suspenda la administración del bifosfonato hasta que se establezca definitivamente la causa (4).

Los pacientes tratados con bisfosfonatos que reciben algún tratamiento odontológico invasivo como exodoncias y cirugías que incluyan manipulación ósea o implantes, tienen mayor riesgo de osteonecrosis maxilar (3,18).

Un aspecto interesante de estos fármacos es que reducen la incidencia de metástasis óseas y viscerales. Se piensa que los bifosfonatos nitrogenados producirían apoptosis no solo de los osteoclastos, sino también de las células tumorales. Los bifosfonatos no nitrogenados inhiben los factores de crecimiento (TGF- ϵ y otros péptidos) por parte de los osteoclastos. Estos factores de crecimiento liberados durante la resorción ósea actúan sobre las células tumorales estimulando su proliferación y la producción de factores osteolíticos (P.ej. PTH-rP) que estimulan la función de los osteoclastos y promueve la destrucción ósea. Los bifosfonatos inhiben los factores de crecimiento, reduciendo esta acción. Otro factor que explica el efecto antitumoral sería el sinergismo entre los agentes citotóxicos y los bifosfonatos: los bifosfonatos intervienen la adhesión e invasión de las células tumorales por cambios en el microambiente, mientras que los fármacos citotóxicos inhiben la proliferación celular (32).

5.2 LOS BIFOSFONATOS Y OSTEOINTEGRACIÓN

5.2.1 El proceso de osteointegración

Hacia la década del 30, los traumatólogos empleaban dispositivos de acero inoxidable para el tratamiento de fracturas, que tenían como principal efecto adverso la corrosión. Hacia 1932 se presentó el *Vitallium* - una aleación que no contenía de hierro – como una alternativa biocompatible no corrosiva, y en la década del 40 este material fue desplazado por el titanio, que presentaba la capacidad de “soldarse” al hueso, con un menor efecto inflamatorio y corrosivo (44).

Los fundamentos científicos de la moderna implantología fueron planteados por Per-Ingvar Brånemark hacia fines de la década del 50, quien empleó implantes de titanio para analizar el flujo sanguíneo al interior del hueso de conejo, reportando que este material ofrecía una excelente biocompatibilidad y una unión consistente al tejido óseo (44-47). A esta unión la denominó inicialmente “anquilosis funcional”, pero luego estableció el término “osteointegración”, definida como “una conexión directa estructural y funcional entre el tejido óseo y la superficie de un implante sometido a fuerzas” (48).

Inicialmente la comunidad científica mantuvo cierto escepticismo sobre sus hallazgos, debido en parte a que en esa época no existían métodos para seccionar hueso intacto. Por esta razón, las evidencias histológicas de la osteointegración eran indirectas: tan solo podría analizarse después de retirarse el implante, con la posible eliminación simultánea de tejidos blandos en la interfaz. Recién en la década del 70, Schroeder creó una técnica para cortar hueso no descalcificado con implantes, sin separación previa del anclaje. De este modo se comprobó la existencia de un contacto directo entre implante y hueso, confirmándose objetivamente el concepto de osteointegración (47). En 1965 Brånemark realizó exitosamente implantes de titanio en una mandíbula humana (44,46); seguidamente patentó su sistema de implantes odontológicos con la compañía *Nobel Pharma* (44).

Posteriormente, la American Academy of Implant Dentistry (1986) definió la osteointegración como “el contacto creado entre el hueso normal remodelado y un implante, sin interposición de tejido distinto al óseo; implica una transferencia y distribución de carga desde el implante hacia el tejido óseo”. Años después, el Glossary of Prosthodontic Terms-8 (GPT-8 ed) la definió como “aparente unión o conexión directa entre el tejido óseo y un material aloplástico inerte, sin intervención del tejido conectivo” (49).

Desde el punto de vista óseo, incluye también la estabilidad protética ante las cargas funcionales, la formación de nuevo tejido óseo sin interposición del tejido conectivo, ausencia de movilidad del implante en relación al tejido de soporte bajo cargas funcionales, y características normales del hueso adyacente a la superficie del implante, evaluadas mediante microscopía electrónica (49).

Se sabe que el tejido óseo experimenta un proceso de remodelado constante, siendo reabsorbido por osteoclastos y remplazado por nuevo hueso sintetizado por los osteoblastos. Este proceso remodelador permite que pueda regenerarse con tejido óseo idéntico al original - sin presencia de tejido fibroso -, fundamento biológico en que se basa la oseointegración de los implantes (45,46).

La inserción de un implante conlleva la elaboración de un lecho óseo tallado con una secuencia de fresas metálicas de tamaño creciente. La aposición ósea adyacente al implante ocurre a partir de los bordes de hueso fracturado durante su instalación, los cuales contienen núcleos osificantes aislados que se activan en la interfase hueso-implante (45).

En la primera etapa se produce la formación de un coágulo sanguíneo entre el hueso y el implante, con migración de leucocitos y actividad fagocitaria. Luego de 48-72 horas cesa la actividad fagocitaria y comienza a formarse un pre-callo; seguidamente se da un aumento del tejido conectivo y de células mesenquimales, que se diferenciarán en osteoblastos y fibroblastos para dar sintetizar el callo. Posteriormente los osteoblastos generan una matriz ósea entre el hueso inicial y el implante, la cual madurará como tejido óseo neoformado (callo óseo). En las primeras 4 semanas post-quirúrgicas, la respuesta osteogénica está incrementada, iniciando el proceso de remodelado. La neoformación ósea continúa hasta la octava semana post-quirúrgica, cuando tiende a reducirse; por el

contrario, la actividad de remodelado y adaptación morfo-estructural del tejido óseo neoformado se incrementa en este período (45). La osteointegración se consolida a los 3-6 meses de instalarse el implante (48).

El titanio puro o como aleación (Ti-6AL-4V) puede aislarse del entorno biológico mediante la formación un estrato óxido (principalmente óxido de titanio TiO₂), que participa activamente en el proceso de remodelación. Los osteoblastos y fibroblastos adyacentes a la superficie de titanio, se adaptan para adherirse al estrato óxido. El tejido óseo esponjoso garantiza un adecuado soporte nutricional por presentar una amplia red vascular, lo que permite una osteointegración directa del implante con las trabéculas óseas. Si las condiciones biomecánicas son favorables y las fuerzas oclusales se distribuyen adecuadamente sobre la prótesis unida al implante, se producirá un remodelado que dará como resultado una cortical ósea a lo largo de la superficie del implante (45).

Los tejidos blandos adyacentes al implante son similares en su composición y estructura a los tejidos que rodean al diente. La mucosa perimplantaria está conformada por el tejido supracrestal que rodea los implantes, y está compuesto por el epitelio gingival queratinizado, el epitelio de unión y el tejido conectivo. Tanto el surco periimplantario como el surco periodontal, producen fluido crevicular (36,45,46). También es de importancia que exista un adecuado espacio biológico alrededor del implante, para preservar la estructura ósea marginal; esta zona se define como la suma de la altura del epitelio de unión, del tejido conectivo supracrestal y del surco (± 2 mm, ± 1 mm y ± 1 mm respectivamente); el rango normal varía entre 3 y 5 mm. (36,46).

El epitelio de unión se une con el estrato de óxido de la superficie del implante a través de la lámina basal y los hemidesmosomas, al igual que ocurre con los dientes naturales. Esta región es importante pues brinda el sellado biológico ante sustancias exógenas. Si este sellado se pierde, las fibras más apicales del epitelio de unión migrarán, dado que no

existen fibras ni cemento que detengan el proceso destructivo. La oseointegración se producirá solo si la mucosa que rodea al implante cicatriza rápidamente en la zona marginal, aislando las estructuras de soporte más profundas (45).

Para que el procedimiento tenga éxito, resulta fundamental la función de la mucosa que rodea el segmento cervical del implante. Los tejidos blandos que rodean un diente natural y un implante, presentan tejido conectivo hacia apical de la unión epitelial. En los dientes naturales las fibras colágenas dentoalveolares, dentogingivales y transeptales se insertan en la superficie radicular (cemento acelular) corriendo en diferentes direcciones, formando paquetes de fibras que evitan la migración apical. En los implantes, el tejido conectivo no se inserta directamente en su superficie. Los tejidos periimplantarios presentan menor cantidad de fibroblastos y mayor cantidad de colágeno que el periodonto normal; los haces de fibras colágenas corren paralelas a la superficie del implante, insertadas en el tejido epitelial y la cresta ósea, formando un collar fibroso periimplantario que le da consistencia a la mucosa. La inhibición de la migración apical del epitelio de unión depende de la interacción entre el óxido de titanio y el tejido conectivo (45).

Aunque la interfase tejido/implante es similar a la de un diente natural, existen importantes diferencias (46):

- Cuando se realiza un sondeo periodontal en un implante, la punta de la sonda penetra cerca del nivel óseo aunque el tejido blando esté sano. Esto se debe a la falta de haces de fibras conectivas insertadas en la superficie del implante las cuales, en un diente normal, impiden la penetración de la punta.
- La ausencia de ligamento periodontal implica que no existe una conexión resistente entre los dientes y el hueso y, por tanto, las disarmonías oclusales tendrán repercusiones directas en la interfase tejido/implante. Ninguna intrusión o migración dental podrá compensar un contacto prematuro. Asimismo, la falta de una armonía oclusal impide que

se puedan colocar implantes en dientes que estén en proceso de erupción. La falta de ligamento periodontal también origina una ausencia de propiocepción, por lo que el odontólogo no podrá confiar en la percepción subjetiva del paciente al revisar la oclusión.

- En ambos casos la adherencia íntima de los tejidos blandos depende de la ausencia de inflamación.

Una adecuada osteointegración depende de la interrelación entre estos factores: mínimo trauma y técnica quirúrgica adecuada, biocompatibilidad del material, topografía superficial del implante (macro y microscópica), diseño del implante (aspecto geométrico, ancho y longitud, microdiseño y tipo de carga), calidad del hueso que recibirá al implante, condición local y sistémica durante la fase de reparación, establecimiento de una estabilidad primaria y ausencia de infección y micromovimientos durante la cicatrización (36,49,50).

Entre las causas más frecuentes del fracaso de la óseo-integración tenemos: el recalentamiento del hueso durante la preparación quirúrgica, la invaginación epitelial, la falta de ajuste en el alveolo y la carga prematura del sistema (antes de los 3 meses para el maxilar inferior y antes de 6 meses para el maxilar superior). (45).

La estabilidad del implante al ser sometido a fuerzas, constituye un factor crítico para el éxito del tratamiento. Los micro-movimientos del implante durante la cicatrización, provocan que en la interfase hueso-implante las células mesenquimales se diferencien en fibroblastos en lugar de osteoblastos, lo que impide la osteointegración y provoca en su lugar una encapsulación fibrosa del implante (es decir, en lugar de formarse una interfase tejido óseo-implante, se establece una unión tejido conectivo-implante – “fibro-integración” -, lo que constituye un fracaso terapéutico) (45,48). Por esta razón, si un implante es colocado en hueso esponjoso de baja densidad y con una deficiente estabilidad inicial, deberá ser cargado de forma diferida; por el contrario, cuando existe

una adecuada estabilidad inicial se puede optar por cualquiera de las dos alternativas: carga diferida o inmediata (45).

5.2.2 Efecto de los bifosfonatos sobre el proceso de osteointegración

Aunque los bifosfonatos actúan principalmente como mediadores del metabolismo óseo – principalmente inhibiendo la función de los osteoclastos y la angiogénesis (2-4,32,33) -, hay que precisar que su efecto no es solo resortivo.

En cirugía ortopédica se ha empleado la administración sistémica de bifosfonatos para aumentar la osteointegración de implantes, incrementando la densidad ósea a su alrededor y la fuerza requerida para retirarlos. Sin embargo, estos efectos solo se alcanzan aplicando dosis elevadas del fármaco. En estos casos es importante tener en cuenta que el tratamiento prolongado con estos fármacos incrementa el riesgo de fracturas atípicas de fémur (producidas por debajo de las subtrocantéreas) (51). En el campo odontológico, actualmente se estudia su efecto sobre la osteointegración de implantes. La aplicación local se realiza principalmente mediante la combinación o recubrimiento de un implante (P.ej. de titanio o hidroxiapatita) con un bifosfonato (P.ej. alendronato, etidronato, clodronato). Cuando se libera el bifosfonato de la superficie del implante, este reduce su actividad osteoclástica y estimula la función de los osteoblastos, incrementando la formación y densidad ósea local. De este modo se incrementa la osteointegración del implante (51).

En comparación con la administración local, la vía sistémica conlleva mayor riesgo de reabsorción ósea perimplante y de osteonecrosis maxilar en la zona adyacente a la intervención; por el contrario, la vía local suele dar como resultado una mayor

osteointegración, mayor densidad ósea perimplantaria y una mayor fuerza requerida para su retiro (51).

En la actualidad, el efecto de la aplicación de bifosfonatos sobre la osteointegración es un tema que continúa generando controversia. Existen estudios que respaldan su uso para los tratamientos de implantes (9-15,27), aunque también existen reportes de resultados desfavorables (16,17,28,38). Por ello se requieren más estudios en seres humanos, sobre la longevidad a largo plazo de los defectos regenerados y sobre la supervivencia de los implantes.

5.3 BIFOSFONATOS E IMPLANTOLOGÍA ORAL

5.3.1 Aplicaciones de los bifosfonatos en implantología oral

Los bifosfonatos actúan como mediadores del metabolismo óseo, y su mecanismo de acción es la disminución de la reabsorción ósea mediante la inhibición de los osteoclastos (2-4,32,33). Sin embargo, su efecto no es solo resorptivo: actualmente se sabe que algunos bifosfonatos (P.ej. alendronato y clodronato) estimulan la diferenciación y la proliferación de los osteoblastos y, como consecuencia, favorecen la formación /mineralización ósea; el efecto varía dependiendo del principio activo, medio de administración y concentración (42).

En base a ello propuesto su aplicación tópica para mejorar los procesos de osteointegración de implantes; se ha optado por esta vía debido a que la aplicación intravenosa conlleva el riesgo de osteonecrosis. La aplicación tópica de una solución de aminobisfosfonato sobre defectos óseos o alvéolos postexodoncia, sola o mezclada con

un injerto óseo, parece ser un procedimiento libre de riesgos. De este modo los bifosfonatos actúan en las primeras fases de la cicatrización ósea y son absorbidos principalmente por el hueso adyacente, de modo que sólo una pequeña parte de la cantidad total se libera a la circulación (42).

Diversos reportes han dado resultados favorables a la aplicación de estos agentes en el campo de la implantología, tanto e forma tópica como sistémica. Ashrafi M, *et al.* (2022) realizaron un estudio en España para comparar el efecto de la aplicación sistémica y local de bifosfonatos sobre la remodelación ósea de implantes. Se encontró que el uso de bifosfonatos aumenta la resistencia mecánica del hueso, mejorando la fijación del implante a lo largo del tiempo. La administración sistémica del medicamento afecta a todo el esqueleto, mientras que la administración local solo afecta el área alrededor del implante dental, lo que reduce los efectos secundarios. Estos resultados respaldan la conclusión de que los implantes dentales recubiertos con bifosfonatos pueden ser una buena alternativa de tratamiento para pacientes osteoporóticos o con baja densidad ósea sin los efectos secundarios a largo plazo (9).

Quarterman JC, *et al.* (2022) realizaron un estudio en Estados Unidos, encontrando que los implantes recubiertos de ácido zoledrónico favorecen el crecimiento óseo medular en implantes colocados en las tibias de ratas (10). Asimismo, Vertesich K, *et al.* (2021) realizaron un estudio con profesionales de Estados Undos, Viena y China, encontrando que el alendronato sistémico posoperatorio favorece la neoformación ósea y la osteointegración de implantes colocados en tibias de ratones. En el grupo tratado con este fármaco se observó disminución de los osteoclastos periimplantarios y, al mismo tiempo, preservación de los osteoblastos y células endoteliales periimplantarias, lo que a su vez aumentó la carga máxima para extracción (11).

Byeon SM, *et al.* (2023) realizaron un estudio en Corea para evaluar el efecto de minitornillos de ortodoncia confeccionados con una aleación de titanio - 6, aluminio - 4 y vanadio (Ti-6Al-4V) y con una capa de nanotubos de dióxido de titanio (TiO₂-TNT) cargados con ibandronato. Los autores encontraron que la liberación constante de ibandronato estos implantes puede mejorar su biocompatibilidad y osteointegración (12).

Kniha K, *et al.* (2023) realizaron un estudio en Alemania para comparar la osteointegración de implantes de circonio y titanio en maxilares de rata que recibieron terapia antirresortiva sistémica, encontrando que con ambas terapias antiresortivas ((ácido zoledrónico y ácido alendrónico) y materiales de implantes (circonio y titanio) se reportaron niveles similares de osteointegración (13).

Kniha K, *et al.* (2021) realizaron un estudio en Alemania para evaluar in vivo el desarrollo de depósitos bacterianos y parámetros morfológicos alrededor de los implantes dentales de circonio y titanio en comparación con los dientes naturales de rata que recibieron terapia antirresortiva sistémica. El estudio concluye que ningún material de implante fue superior al otro en el seguimiento de 3 meses. Los bifosfonatos se pueden utilizar en el modelo de rata para reducir no sólo la actividad osteoclástica sino también la de los osteoblastos en el hueso periimplantario (14).

También se ha observado que el zoledronato, el citocal sin-D-(cytoD) y la deferrioxamina inducen la diferenciación de las células madre mesenquimales en osteoblastos que promueven la neoformación ósea. Para comprobarlo, Leatherwood WH, *et al.* (2020) realizaron un estudio en Estados Unidos comparando el efecto de los 3 agentes sobre la fuerza de fijación y el volumen óseo periimplantario en implantes femorales intramedulares de ratas. Se encontró que la aplicación local de zoledronato y citocal sin-D mejoran la estabilidad mecánica del implante. Los autores sugieren que los bifosfonatos

y los reguladores de actina, como la citocal sin-D, podrían investigarse más a fondo como una nueva estrategia para mejorar la osteointegración (15).

Sin embargo, también existen reportes desfavorables sobre la aplicación de estos agentes. Yu RQ, *et al.* (2021) realizaron un estudio en China para evaluar el efecto de los bifosfonatos sobre la osteointegración de implantes dentales en conejos, encontrando que la dosis oncológica de ácido zoledrónico suprime las tasas de crecimiento óseo del hueso calvarial; este fármaco puede tener un efecto adverso sobre la osteointegración del implante dental a corto plazo, pero este efecto tiende a disminuir a largo plazo (28).

Lotz EM, *et al.* (2020) realizaron un estudio con profesionales de Estados Unidos y Alemania, encontrando que la exposición a bisfosfonatos afecta negativamente la respuesta osteogénica de los osteoblastos a las superficies microestructuradas. Sus efectos persistieron *in vivo* y condicionaron negativamente la respuesta *in vitro*. Por ello, los autores consideran que los bifosfonatos podrían comprometer la osteointegración (17).

En la misma línea, Basso FG, *et al.* (2020) realizaron un estudio en Brasil para comparar el efecto de dos bifosfonatos sobre el metabolismo del alendronato de sodio y el ácido zoledrónico sobre los osteoblastos. Se observó una menor adhesión de las células a los discos de titanio cuando se expusieron a ambos bifosfonatos; sin embargo, esta falta de adhesión celular fue más evidente en las células tratadas con ácido zoledrónico. Además, la exposición de los osteoblastos a este fármaco disminuyó la viabilidad, la actividad de ALP y la deposición de nódulos minerales, lo que puede estar relacionado con una pobre osteointegración después de la instalación del implante (38).

Mergoni G, *et al.* (2019) realizaron un estudio en Italia para comparar el efecto del ácido zoledrónico y la dexametasona en las primeras fases de la reparación alveolar en ratas sometidas a exodoncias. Se encontró que la exposición a ambos fármacos perjudica la reparación de las heridas alveolares. La inhibición de la reabsorción osteoclástica de las

paredes del alvéolo después de la exodoncia y la incapacidad de eliminar el hueso necrótico pueden considerarse los pasos iniciales de la aparición de una osteonecrosis maxilar (16).

Las revisiones bibliográficas también se han ocupado de este tema. Al respecto, Fiorillo L, *et al.* (2022) realizaron en Italia una revisión de artículos sobre el efecto de los bifosfonatos sobre los implantes dentales, seleccionando 9 artículos. Su análisis concluye que el uso de bifosfonatos no implica una contraindicación absoluta para la terapia implantológica; un protocolo adecuado que incluya una profilaxis farmacológica reduce significativamente el riesgo de fracaso. Sólo el risedronato o los corticosteroides, así como la diabetes o el tabaquismo representan un riesgo alto de fracaso quirúrgico (52).

Wehner C, *et al.* (2020) realizaron en Viena una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar el efecto de superficies de titanio tratadas con bifosfonato sobre la actividad fosfatasa alcalina de los osteoblastos. Para ello seleccionó 11 estudios, encontrando que pueden tener un efecto positivo en el comportamiento osteogénico de los osteoblastos (53).

Asimismo, He Y, *et al.* (2019) realizaron en China un metaanálisis sobre el efecto de la administración local o sistémica del zoledronato sobre la osteointegración de implantes, seleccionando 20 artículos. Su análisis concluye que la administración sistémica de este fármaco mejora la osteointegración de implantes ortopédicos en animales; respecto a la administración local, la tendencia es favorable, pero se requieren más estudios (54).

Lozano N, *et al.* (2017) realizaron en España una revisión de publicaciones científicas sobre las aplicaciones tópicas de bifosfonatos para mejorar la formación ósea en implantología oral, seleccionando 18 artículos publicados entre enero del 2000 y diciembre del 2016. Su análisis concluye que la aplicación tópica de bifosfonatos en

solución puede favorecer la formación ósea en defectos alveolares, y mejora las capacidades regenerativas de los biomateriales incrementando la densidad ósea (42).

Moreno M, *et al.* (2016) realizaron en España una revisión de publicaciones científicas para evaluar el efecto de los bifosfonatos sobre la osteointegración de implantes dentales, así como el riesgo de osteonecrosis. Se revisaron 39 artículos publicados entre enero del 1999 y el 2013, concluyendo que la administración local de bifosfonatos podría aumentar la osteointegración de los implantes dentales. Sin embargo, esta conclusión presenta un nivel bajo de evidencia científica, ya que se ha obtenido partiendo de estudios experimentales con animales o de otros campos profesionales (cirugía ortopédica); la mayoría de los estudios realizados en humanos son retrospectivos y con un período de seguimiento limitado (3 años). En relación con el desarrollo de osteonecrosis maxilar en pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos que recibieron implantes dentales, se han referido algunos casos asociados a tratamiento por vía intravenosa u oral, principalmente cuando se administraron por tiempo prolongado (51).

Las propiedades de los bifosfonatos han sido aplicadas a distintas disciplinas odontológicas. En la implantología dental, se piensa que los implantes recubiertos con bifosfonatos podrían aumentar significativamente la osteointegración, estabilidad y las fuerzas de extracción de los implantes, a la par de reducir la pérdida ósea. En ortodoncia, se estudia la posibilidad de reducir la resorción radicular *in vivo* y mejorar el mantenimiento del anclaje. En el campo de la endodoncia, los bifosfonatos han sido aplicados para la limpieza de conductos radiculares; la idea de combinar un quelante resistente a la oxidación con una solución desinfectante de hipoclorito de sodio llevó a la comercialización del ácido etidróico como irrigante endodóntico (55).

Sin embargo, hay que precisar que actualmente es un tema en estudio y que la evidencia científica sobre el efecto de los bifosfonatos sobre la osteointegración es bastante limitada. Hay pocos estudios realizados en seres humanos, y falta información sobre la longevidad a largo plazo de los defectos regenerados y la tasa de supervivencia de los implantes (la mayoría de seguimientos son por períodos menores a 5 años). En este contexto, no sería prudente recomendar ninguna técnica en particular hasta que se hayan publicado más investigaciones.

5.3.2 OSTEONECROSIS MAXILAR ASOCIADA AL USO DE BIFOSFONATOS

La osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos se define como la exposición de hueso necrótico en el maxilar (superior o inferior) que permanece sin cicatrizar por más de 8 semanas, sin aplicación de radioterapia maxilofacial y que han sido tratados con medicación antiresortiva o inhibidores de la angiogénesis (1-3,58,20,21,33-35). El cuadro puede acompañarse de inflamación, eritema, movilidad o pérdida dentaria, supuración y dolor (1,18).

La incidencia real de la osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos es difícil de determinar, porque los criterios de diagnóstico establecidos por la AAOMS en el 2007 han presentado variaciones (1).

El tipo de bifosfonato, frecuencia de uso y duración de la terapia también son factores a tener en cuenta. La prevalencia varía entre 0% y 28%, siendo mayor en pacientes tratados con bifosfonatos nitrogenados intravenosos. Por el contrario, los casos asociados a bifosfonatos orales no superan el 4% (2).

Se sabe que su incidencia es menor en pacientes con osteoporosis (principalmente mujeres posmenopáusicas) que la observada en pacientes con cáncer, aunque el proceso patofisiológico es similar (1,34). En la revisión de revisión de Anastasilakis AD, *et al.* (2022) se menciona que la incidencia en pacientes con osteoporosis varía entre el 0,01% y el 0,06%, aunque la incidencia en Asia puede ser mayor (probablemente debido a una mayor prevalencia de periodontitis). En pacientes con cáncer la prevalencia varía entre 1% y 8% cuando se usó para prevenir metástasis ósea, y del 0% al 1,8% cuando se administra como tratamiento adyuvante (la diferencia se debería probablemente a la dosis) (1). En la revisión de Aguirre JI, *et al.* (2021) se reporta que la incidencia en pacientes tratados por cáncer varía entre 1,8–5%, mientras que en pacientes con osteoporosis varía entre 0.01–0.03% (34).

En general, este tipo de osteonecrosis está asociada a terapias antiresortivas y antiangiogénicas. Entre los inhibidores de la resorción ósea tenemos los bifosfonatos nitrogenados (P.ej. zoledronato, alendronato, pamidronato, etc.) y anticuerpos anti-RANKL (P.ej. denosumab), que se usan para casos de hipercalcemia, metástasis ósea en pacientes con cáncer, o para prevenir fracturas en pacientes con osteoporosis (23,34). Entre los fármacos antiangiogénicos tenemos los inhibidores de la tirosina kinasa como el *Sunitinib* y *Sorafenib*, que suelen indicarse para tumores gastrointestinales y carcinomas de células renales, e inhiben la neoformación de vasos sanguíneos que los tumores requieren para desarrollarse. Otros antiangiogénicos actúan como anticuerpos monoclonales a nivel del factor de crecimiento del endotelio vascular; entre ellos tenemos el *Bevacizumab* (23).

Hay que precisar que también existen medicamentos no antirresortivos asociados con osteonecrosis maxilar: glucocorticoides, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores de la tirosina quinasa, inhibidores de la diana de rapamicina

en mamíferos (mTORi), inhibidores de BRAF, anticuerpos monoclonales contra CD20, inhibidor de puntos de control inmunitario, agentes anti-TNF (Factor de Necrosis Tumoral), lenalidomida, leflunomida y fármacos de quimioterapia (1,27).

El mecanismo por el que los bifosfonatos pueden producir una osteonecrosis no está aclarado. Es probable que se deba a la inhibición del remodelado y de la angiogénesis ósea, la existencia de un traumatismo y/o un proceso infeccioso/inflamatorio, una reacción de toxicidad al fármaco a nivel de los tejidos blandos, o una disfunción inmune innata o adquirida (6,22).

Sin embargo, existen factores de riesgo claramente definidos, como las medicaciones (P.ej. bifosfonatos, corticoesteroides, fármacos antiangiogénicos, quimioterapia), vía de administración y su duración (el riesgo es mayor cuando los bifosfonatos se administran por vía intravenosa, y por mayor tiempo), cirugía dentoalveolar, edad, alteraciones endocrinas asociadas a obesidad o enfermedades sistémicas (P.ej. diabetes mellitus, inmunosupresión, artritis reumatoide, anemia, insuficiencia renal, síndrome de Sjogren, obesidad), factores genéticos (P.ej. citocromo P450, polimorfismo nucleótido) o hábitos (P.ej. consumo de alcohol o tabaco) (1,3,5,21,23,39,40). También se han reportado este tipo de casos en pacientes tratados con inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) (56).

Los bifosfonatos no se metabolizan y se acumulan en el hueso, inhibiendo la angiogénesis, la actividad osteoclástica y el remodelado óseo. Esta situación retrasa las primeras etapas de la reparación del alvéolo y favorece el desarrollo de un proceso necrótico ante un traumatismo o una cirugía odontológica (5,33).

Para comprender mejor este proceso, procederemos a explicar el efecto de los bifosfonatos sobre 5 aspectos que intervienen en la reparación de un tejido:

1.- Efectos de los bifosfonatos sobre las células óseas.

- ✓ *Osteoclastos:*
- ✓ Inhiben la diferenciación y reclutamiento de osteoclastos (32,33).
- ✓ Disminuye la adhesión del osteoclasto a la matriz ósea (32).
- ✓ Aumenta la apoptosis, disminuyendo el tiempo de vida de los osteoclastos (32).
- ✓ Inhibe la función de los osteoclastos: Al parecer los bifosfonatos actúan ingresando a la célula por picnocirosis o fagocitosis, afectando procesos bioquímicos que traen como consecuencia alteraciones morfológicas y del citoesqueleto, disminución de la secreción de ácido y de la actividad enzimática (32). Se sabe que los bifosfonatos nitrogenados bloquean la vía del mevalonato intracelular. Ello inhibe la prenilación (unión de isoprenoides para el anclaje a las membranas celulares) de pequeñas GTPasas. La acumulación de GTPasas pequeñas no preniladas provoca una activación inapropiada de las vías de señalización, impidiendo que los osteoclastos descompongan el hueso (33).
- ✓ *Osteoblastos y osteocitos:* Ambos contribuyen al proceso de osteonecrosis maxilar: los osteoblastos a través de una mineralización alterada y los osteocitos a través de la mecanotransducción. Aunque a dosis bajas favorecen su acción y supervivencia, al ser administrados en dosis altas ($\geq 10^{-5}$ M) los bifosfonatos detienen el ciclo celular de los osteoblastos e inducen la apoptosis de osteoblastos y osteocitos (33).
- ✓ *Macrófagos:* Los bifosfonatos inhiben la función de los macrófagos. Estas células liberan elevadas concentraciones de citoquinas que intervienen en la resorción ósea (P.ej. interleuquina 6 (IL-6)) (32).

2.- Efectos de los bifosfonatos sobre las propiedades del tejido óseo.

La terapia de bifosfonatos en dosis altas y a largo plazo afecta la estructura y disminuye el tamaño de los cristales de apatita, lo que puede comprometer las características mecánicas del hueso, como su módulo de elasticidad y microdureza. Ello puede provocar la aparición y progreso de microfisuras, favoreciendo el desarrollo de osteonecrosis (33).

3. Señalización y remodelación ósea

Los osteocitos tienen un rol importante en la detección de traumatismos y la transmisión de señales de daño óseo. La comunicación cruzada con los osteocitos vecinos y las células del revestimiento óseo se produce a través de uniones comunicantes (extremos dendríticos), mientras que la comunicación con osteoclastos y osteoblastos se da a través de señales solubles.

Los osteocitos funcionan como mecanosensores, y son estimulados por señales biológicas y mecánicas. Mediante mecanotransducción, los osteocitos regulan la resorción ósea por parte de los osteoclastos y la neoformación ósea por parte de los osteoblastos. En tal sentido, la osteonecrosis maxilar implica también un problema de mecanotransducción (33).

3.- Funciones de la proteína de unión gap y el complejo de adhesión celular

La expresión del gen de la unión gap, Cx43 - que se encuentra dentro de los osteocitos y osteoblastos, y ayuda a regular la expresión genética asociada con la resorción y formación ósea - se ve acentuada por la carga mecánica. Se ha demostrado que los bifosfonatos y la tensión mecánica provocan la apertura de hemicanales Cx43, que

pueden servir como transductores de señales extracelulares, desempeñando un papel en la liberación de PGE2 y evitando la apoptosis de osteocitos y osteoblastos, promoviendo su supervivencia (33).

4.- Traumatismo mecánico

Como principio de la mecanobiología, se sabe que las fuerzas físicas se traducen en señales bioquímicas que provocan respuestas celulares mediante un proceso llamado mecanotransducción. Al respecto, las fuerzas mecánicas - en combinación con los bifosfonatos - afectan el sistema OPG/RANKL, previenen la resorción ósea (específicamente, afectan la osteoclastogénesis), inhiben la mineralización de los osteoblastos, y afectan los factores de aposición ósea (33).

5.- Inflamación

La inflamación - asociada con la infección - aumenta la susceptibilidad a osteonecrosis. Considerando que los bifosfonatos nitrogenados inhiben la vía del mevalonato, también pueden incrementar la producción de interferón- γ (IFN γ), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina-1 β (IL-1 β) por macrófagos y monocitos. La estimulación del TNF- α luego conlleva a una mayor expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) por parte de los monocitos, lo que a su vez controla el desplazamiento de los leucocitos hacia las células endoteliales y la migración transendotelial de las células mononucleares (33).

Los procesos inflamatorios en el hueso medular incrementan el riesgo de osteonecrosis; ello debido a que la función de los osteocitos y osteoclastos se ve afectada, lo que compromete el proceso de remodelación ósea. En estos casos se observa mayor cantidad

de células multinucleadas positivas para fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP). Estas células no expresan el receptor de calcitonina que previene la resorción; posiblemente se diferencian en respuesta a una fuerte inflamación de la médula y participan en la limpieza del tejido necrótico (33).

Asimismo, ante la exposición a citoquinas inflamatorias se produce una inhibición en la regulación positiva del óxido nítrico estimulado por el flujo de líquido pulsátil - probablemente debido a una disminución en la concentración de calcio intracelular -, así como una disminución de la actina F y del módulo de elasticidad. Esto compromete la rigidez celular y altera la mecanosensibilidad de los osteocitos, lo que origina una disminución de la actividad de los osteoclastos y osteoblastos mediada por osteocitos y, como consecuencia, una interrupción del recambio óseo regular. En el proceso intervienen RANKL, IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF α , factor de crecimiento de fibroblastos 23 y ligando 20 de quimiocina (33).

El trauma por exodoncia - en combinación con la inflamación - promueve la liberación de bifosfonatos nitrogenados en la zona intervenida; los bifosfonatos pueden impedir la remodelación al prevenir la angiogénesis y el reclutamiento celular, y la formación de tejido de granulación; el recambio óseo se ve inhibido debido al desacoplamiento entre osteoclastos y osteoblastos. Como consecuencia se produce una micronecrosis, y los osteoclastos no pueden reabsorber el hueso necrótico que se acumula gradualmente y puede dar origen a una osteonecrosis. Finalmente, los bifosfonatos liberados previenen la proliferación de queratinocitos de la mucosa, lo que provoca la exposición del hueso necrótico (33).

Existe confusión entre médicos y odontólogos sobre los aspectos preventivos y terapéuticos de la osteonecrosis maxilar, relacionado en parte con la enfermedad ósea subyacente y el consiguiente régimen de los antirresortivos administrados (dosis y

frecuencia). En vista a ello, en la tabla 1 se propone un régimen aplicable a los agentes antirresortivos según la enfermedad ósea subyacente (osteoporosis, pérdida ósea inducida por tratamiento de cáncer y pacientes con diagnóstico de metástasis ósea).

Tabla 1. Régimen de agentes antirresortivos según la enfermedad ósea subyacente. Tomado de: Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, *et al.* Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1441-1460.

BIFOSFONATOS	OSTEOPOROSIS		PÉRDIDA ÓSEA INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER		METÁSTASIS ÓSEA	
	DOSIS	FRECUENCIA	DOSIS	FRECUENCIA	DOSIS	FRECUENCIA
Alendronate	70 mg (vía oral)	Semanal	70 mg (vía oral)	Semanal	–	–
Risedronate	35 mg (75 mg) (vía oral)	Semanal consecutivas diarias mensuales)	35 mg (vía oral)	Semanal	–	–
Ibandronate	150 mg (vía oral)	Mensual	150 mg (vía oral)	Mensual	50 mg	Diario
Pamidronate	3 mg (vía intravenosa)	Cada 3 meses	–	–	6 mg (vía intravenosa)	Cada 3-4 semanas
Zoledronate	5 mg (vía intravenosa)	Anual	4 mg (vía intravenosa)	Cada 3-6 meses	90 mg (vía intravenosa)	Cada 3-4 semanas
Denosumab	60 mg (vía subcutánea)	Cada 6 meses	60 mg (vía subcutánea)	Cada 6 meses	4 mg (vía intravenosa)	Cada 3-4 semanas*
					120 mg (vía subcutánea)	Cada 4 semanas

* Al menos durante los primeros 3 a 6 meses; A partir de entonces se podría considerar reducir la dosis a cada 12 semanas.

Se sabe que la osteonecrosis asociada a medicamentos afecta con mayor frecuencia a la mandíbula que al maxilar superior (5,23).Ello podría deberse a que los bifosfonatos muestran más afinidad por huesos con mayores tasas de recambio, y los huesos trabeculares – como la mandíbula - tienen una tasa de recambio mayor que los huesos corticales (la tasa de recambio a nivel alveolar en niños es de 3 a 5 veces mayor que la del canal mandibular en adultos) (37).

También se ha observado que cuando el bifosfonato es administrado por vía intravenosa – sobre todo por largo tiempo (mayor de 6 a 8 meses) - aumenta la toxicidad y la susceptibilidad a desarrollar una osteonecrosis maxilar; en cambio, cuando se administran por vía oral el riesgo se estima en función a la dosis y al tiempo de exposición (8,29).

El riesgo es mayor si el diente extraído presenta lesiones periapicales o necrosis pulpares (1,2,21,34,57). El uso de prótesis removibles mal adaptadas y la enfermedad periodontal también se consideran factores de riesgo (1,5,21,34).

También se ha evaluado la relación de la osteonecrosis maxilar con variantes genéticas (P.ej citocromo P450 CYP2C8, VEGF, ABCC4, RBMS3, IGFBP7), aunque hasta la fecha no se ha demostrado de manera definitiva una asociación (1).

El diagnóstico se lleva a cabo mediante la evaluación clínica y los exámenes auxiliares por imágenes. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor, infección, hipoestesia, lesiones óseas (expuestas o no expuestas), fístula (intraoral o extraoral) o fractura patológica. Un aspecto que dificulta el diagnóstico es que la variante no expuesta se presenta en más del 25% de casos de osteonecrosis maxilar, lo que dificulta el diagnóstico y tratamiento, especialmente en pacientes que han recibido varios tratamientos por enfermedad metastásica (22). El diagnóstico diferencial incluye la sinusitis, patología periapical, enfermedad periodontal, y algunos tipos de displasias cemento-óseas con resorción secundaria (2).

Las imágenes son fundamentales para el diagnóstico y control de la enfermedad. La modalidad más utilizada es la radiografía panorámica, que puede identificar cambios tempranos en los maxilares: disminución del espacio periodontal y engrosamiento de la lámina dura, aumento de la densidad trabecular del hueso alveolar o incluso secuestro. En etapas posteriores, los hallazgos varían desde un aumento de la densidad ósea, engrosamiento del periostio, opacidades, radiolucidez y osteólisis, hasta osteoesclerosis

difusa junto con osteólisis extendida del tejido óseo circundante e incluso fractura patológica del hueso. La resonancia magnética y la tomografía computarizada también pueden ser empleadas para el diagnóstico (1,30).

La biopsia con estudio histopatológico no está indicada como examen de rutina para el diagnóstico de osteonecrosis. Únicamente se realiza en caso que el tratamiento de elección sea quirúrgico. En estos casos suele observarse una osteomielitis crónica con zonas adyacentes de secuestro; también son frecuentes las infecciones por actinomicas (30).

El telopéptido carboxi terminal de colágeno tipo I (C-terminal cross linking telopeptide - CTX) es un biomarcador sanguíneo de la remodelación ósea que ha sido empleado para medir el riesgo de osteonecrosis: Si el valor está por encima de 150 pg/ml el riesgo será bajo (puede realizarse cirugía); si su valor está entre 110-150 pg/ml el riesgo será medio, y si su valor es menor de 110 pg/ml el riesgo será alto (la cirugía debe postergarse) (39).

El CTX mide la cantidad de fragmentos terminales del colágeno I (90% de la matriz del hueso) cuando es reabsorbido por los osteoclastos, lo que lo convierte, específicamente, en un marcador de actividad osteoclástica (35).

El valor promedio considerado normal de CTX suele superar los 400 pg/ml, pudiendo existir variaciones entre individuos de acuerdo a la edad, sexo, enfermedades sistémicas (P.ej. osteoporosis) o medicaciones (P.ej. corticoides). Si el nivel de CTX es igual o mayor a 150 pg/ml, se considera que no existe riesgo de osteonecrosis por el procedimiento quirúrgico. Por el contrario, si el nivel de CTX es menor a 150 pg/ml se recomienda postergar la cirugía y realizar la interconsulta médica para considerar la posibilidad de suspender temporalmente el fármaco (2). En estos casos, de acuerdo al CTX se considera un riesgo bajo (126-149 pg/ml), medio (100-125 pg/ml), o alto (menor a 100 pg/ml) (35).

Se estima que existe una disminución de 53% en los valores CTX luego de la administración de bifosfonatos por 3 meses. En base a ello, la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM) indica suspender el fármaco 3 meses antes y hasta 3 meses después del tratamiento, previa evaluación del CTX con la aprobación del médico tratante (30).

Actualmente no existe un consenso acerca de la validez de este marcador, por lo que se requieren estudios longitudinales con mayor cantidad de pacientes (39).

Se han presentado diversas propuestas para categorizar los estadios de la osteonecrosis maxilar, para facilitar el diagnóstico y plan de tratamiento. Actualmente la más aceptada es la de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon – AAOMS*). A esta propuesta se le agregó una “variante no expuesta”, argumentando que, de no ser incluida, existiría un riesgo considerable de sub diagnosticar la enfermedad (Tabla 2).

Tabla 2. Estadios de la osteonecrosis maxilar según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon – AAOMS*) (incluyendo la variante no expuesta) Tomado de: Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, *et al.* Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1441-1460.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
En riesgo	Pacientes tratados con agentes modificadores del metabolismo óseos, sin hueso necrótico expuesto clínicamente (P.ej. pacientes asintomáticos tratados con antiresortivos)
Estadio 0	No hay evidencia clínica de hueso necrótico, pero existen síntomas o hallazgos clínicos/radiológicos inespecíficos.
Estadio 1	Hueso expuesto y necrótico, o fístulas que penetran en el hueso, que son asintomáticas sin evidencia de inflamación o infección significativa de los tejidos blandos adyacentes o regionales.
Estadio 2	Hueso expuesto y necrótico, o fístulas que penetran en el hueso, asociadas con infección, con dolor e inflamación de los tejidos blandos adyacentes o regionales, con o sin drenaje purulento.
Estadio 3	Hueso expuesto y necrótico, o fístulas que penetran en el hueso, asociadas con dolor e infección, y al menos uno de los siguientes factores: 1.- fractura patológica; 2.-

ESTADÍO	DESCRIPCIÓN
Variante no expuesta (esta categoría no ha sido oficialmente adoptada)	fístula extraoral; 3.- fístula oral-antral; 4.- evidencia radiográfica de osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el piso del seno maxilar Dolor mandibular sin origen definido, fístula, hinchazón, dientes móviles o fractura mandibular diagnosticada después de excluir enfermedades comunes de la mandíbula con sintomatología similar.

En general, cuando se presenta una exposición de hueso necrótico en la cavidad oral de un paciente tratado con bifosfonatos, se le debe informar acerca de la naturaleza del cuadro y la probabilidad de que se agrave (30).

5.4 Conocimientos y actitudes de los odontólogos sobre la atención de pacientes con terapia de bifosfonatos.

Estudios realizados en el extranjero han reportado que el conocimiento de los estudiantes y profesionales de odontología sobre el uso de los bifosfonatos y sus riesgos, es deficiente. En Bulgaria, Hristamyan-Cilev MA, *et al.* (2019) evaluaron a 323 odontólogos, encontrando que los especialistas en Cirugía Oral y Maxilofacial presentaron un mayor conocimiento que los especialistas de Odontopediatría y los de práctica general. El 17,03% manifestó no tener conocimiento sobre los bifosfonatos y sus efectos adversos. El 54,49% manifestó que nunca había atendido a un paciente con estas complicaciones, aunque es probable que en la mayoría de casos se deba a la falta de conocimiento sobre este tema (24).

En Arabia Saudita, Almousa MA, *et al.* (2021) evaluaron a 236 odontólogos y 109 estudiantes, encontrando que el 68% reportó haber recibido información sobre medicamentos antiangiogénicos y antirresortivos durante su formación profesional. Sin embargo, el nivel de conocimiento fue bajo en ambos grupos: la mayoría no conocía las

enfermedades asociadas a estos fármacos, y casi la mitad no pudo identificar sus marcas comerciales (11). En el mismo país, Al-Maweri SA, *et al.* (2020) evaluaron a 607 odontólogos encontrando que el 30% manifestó no tener conocimiento sobre esta patología, y menos del 50% reconoció sus manifestaciones clínicas y factores de riesgo (3).

En Rumania, Albu-Stan I, *et al.* (2018) evaluaron a 120 odontólogos, encontrando que el 40% realizó tratamientos odontológicos (incluyendo los quirúrgicos) en pacientes tratados con estos fármacos. La mayoría han oído hablar de los bifosfonatos y sus efectos adversos, pero desconocen los conceptos básicos de la osteonecrosis maxilar y su prevención (5).

En la India, Patil V, *et al.* (2020) evaluaron a 234 odontólogos, encontrando que el 61,5% conocía las indicaciones de estos fármacos, y el 72,2% conocía su mecanismo de acción. Aunque el 83,3% manifestó conocer la definición de osteonecrosis maxilar, el 61,5% no conocía sus factores de riesgo (19). En Corea, Han AL (2021) evaluó a 1000 odontólogos, encontrando que el 29,3% habían atendido este tipo de casos. A pesar de ello, solo el 65,0% registraba de forma rutinaria el modificador óseo utilizado por los pacientes y su tiempo de administración. Solo el 59,1% solicitaba rutinariamente interconsultas médicas antes de realizar una cirugía dental en estos pacientes (25).

En Japón, Yamori M, *et al.* (2021) evaluaron a 268 médicos y 307 odontólogos, encontrando que el 50% de los dentistas y el 24% de los médicos manifestaron tener conocimiento sobre esta patología y el protocolo de medicación; el 39% de los dentistas y el 9% de los médicos había atendido al menos un caso en su práctica clínica. También se observó que las interconsultas entre médicos y odontólogos para atender este tipo de pacientes no suelen realizarse (26).

Estudios realizados en latinoamérica reportan resultados similares. En México, Vinitzky I, *et al.* (2021) evaluaron a 475 médicos, encontrando que el 44,2% había prescrito bifosfonatos. El 17,4% había atendido algún caso de osteonecrosis maxilar asociada al uso de bifosfonatos. Aunque el 61,8% manifestó conocer los efectos adversos de estos fármacos, el 58,1% no derivó a sus pacientes al odontólogo para evaluar los factores de riesgo. El 37% de los médicos que prescribieron estos medicamentos no consideraba necesario la interconsulta con el odontólogo (58).

Fernández R, *et al.* (2020) evaluaron a 342 odontólogos colombianos, encontrando que el 55,8% presentaron un adecuado conocimiento y el 38,4% reportaron actitudes adecuadas sobre el tema (59). Marlière DAA, *et al.* (2019) evaluaron a 101 odontólogos brasileiros, encontrando que el 59% manifestó tener conocimiento sobre el tema. El 83% considera importante registra en la historia clínica si los pacientes tomaron medicación asociada a esta patología, aunque solo el 5% podía reconocer las marcas comerciales de estos medicamentos. El 53% sabía que la osteonecrosis mandibular estaba asociada a esta medicación (60).

De esta revisión surgen datos preocupantes, porque se pone de manifiesto los vacíos de conocimiento que tienen los profesionales y estudiantes de odontología sobre este tema. En su mayoría carecen de los fundamentos teóricos básicos acerca de los bifosfonatos como grupo terapéutico, inclusive no logran reconocer el nombre de los que se expenden en el mercado, lo que impide realizar una adecuada anamnesis para brindarle al paciente una orientación y atención acorde a sus necesidades.

5.5 Guía para el tratamiento odontológico del paciente que recibe terapia con bifosfonatos

En general, los pacientes que reciban medicación con modificadores del metabolismo óseo requieren un enfoque de tratamiento multidisciplinario que involucre al oncólogo, cirujano maxilofacial y al odontólogo. Los oncólogos deben derivar a los pacientes a un dentista para un examen preventivo y para realizar los tratamientos requeridos antes de iniciar el tratamiento con fármacos antiangiogénicos o antirresortivos (23).

Después de iniciarse del tratamiento con este tipo de medicaciones, solo se deben realizar los procedimientos quirúrgicos que sean estrictamente necesarios; los procedimientos optativos (P.ej. rehabilitaciones con implantes) están contraindicados.

De considerarse necesaria, se debe realizar la interconsulta respectiva, y trabajar en condiciones asépticas, con el menor traumatismo posible y evaluando la posibilidad de suspender el fármaco durante el período de cicatrización (3,18,19,23). Las estrategias para reducir el riesgo de osteonecrosis maxilar incluyen la profilaxis antiibiótica antes de los procedimientos odontológicos, y la reducción de las dosis de medicación (22).

5.5.1 Protocolo de manejo odontológico en pacientes que van a recibir terapia antiresortiva

En la revisión de Giribone y Catagnetto P. (2013) se dan las siguientes recomendaciones (30):

- Realizar estudio de imágenes: radiografías panorámicas y periapicales.
- Enfatizar la instrucción de higiene oral, y aplicar medidas preventivas.
- Restauraciones de dientes con caries activas.
- Realizar tratamientos y controles periodontales y periimplantarios.
- Tratamiento de focos infecciosos bucales: endodoncias o exodoncias.

- Extraer los dientes no restaurables, con compromiso periodontal avanzado o en malposición.
- Identificar y corregir factores irritativos (P.ej.: prótesis desadaptadas) que puedan provocar ulceraciones mucosas.
- Programar controles odontológicos periódicos (cada 6 meses).

5.5.2 Protocolo de manejo odontológico en pacientes que reciben terapia antiresortiva

En la revisión de Anastasilakis AD, *et al.* (2022) se propone el siguiente protocolo de manejo para pacientes con terapia antiresortiva, considerando si el motivo es osteoporosis o cáncer (1):

A. Pacientes que no presentan osteonecrosis maxilar

Pacientes con bajo riesgo de osteonecrosis maxilar

- Los tratamientos conservadores (tratamiento restaurador, tratamiento de endodoncia no quirúrgico, terapia protésica/ortodóncica) son seguros
- Solo se deben realizar los procedimientos quirúrgicos que sean estrictamente necesarios. La cirugía dentoalveolar electiva, las extracciones simples y los procedimientos que no implican osteotomía implican menor riesgo.
- Se recomienda un enjuague bucal antimicrobiano antes y después del procedimiento. También se recomiendan antibióticos sistémicos en tratamientos no conservadores.

Manejo del tratamiento antirresortivo

Pacientes osteoporóticos

- No suspender los bifosfonatos.
- No suspender el denosumab; realice el procedimiento preferiblemente 5-6 meses después de la última aplicación.
- No se cuenta con suficiente evidencia científica que respalde el beneficio de reducir las dosis de antirresortivos.

Pacientes con cáncer

- No suspender los bifosfonatos. El riesgo de osteonecrosis maxilar es menor en los primeros años de tratamiento con estos fármacos. El efecto residual de los bifosfonatos cuestiona los beneficios de su interrupción para evitar una osteonecrosis maxilar, por lo que existe una controversia al respecto: en pacientes osteoporóticos, la extracción dental no requiere interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos
- No suspender denosumab

Pacientes con alto riesgo de ONM

- Los tratamientos conservadores no invasivos suelen ser seguros (tratamiento restaurador, eliminación de caries dental).
- El tratamiento endodóntico no quirúrgico tiene un riesgo pequeño; podría ser una alternativa a la extracción. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el daño de los tejidos blandos durante el tratamiento de endodoncia también se ha asociado a la osteonecrosis maxilar.
- Se prefiere la endodoncia a la extracción.

- Colutorio antimicrobiano, terapia antibiótica sistémica antes/después de la cirugía, emplear anestesia sin vasoconstrictor, evitar daño al tejido gingival
- La prótesis dental no está contraindicada, pero debe estar bien diseñada (sin ejercer presión excesiva).

Manejo del tratamiento antirresortivo

Pacientes osteoporóticos

- Los bifosfonatos podrían suspenderse (al menos 1 semana antes y hasta la curación del sitio quirúrgico).
- No suspender el denosumab: realice el procedimiento preferiblemente 5 a 6 meses después de la última inyección; la siguiente inyección se puede aplicar 4 a 6 semanas después del procedimiento, pero no espere más de 4 semanas de lo programado.
- Considere reemplazar los antirresortivos con teriparatide.
- No hay evidencia sobre romosozumab.

Pacientes con cáncer

- Decisión personal de acuerdo al oncólogo tratante, sopesando el riesgo de osteonecrosis maxilar frente a los riesgos de eventos relacionados al esqueleto.
- Se podrían suspender los bifosfonatos
- Se recomienda la interrupción a corto plazo de denosumab (P.ej. 3 semanas antes y 4-6 semanas posteriores al procedimiento dental).

B. Pacientes que presentan osteonecrosis maxilar

- Considere suspender los antirresortivos hasta que se complete la cicatrización de los tejidos blandos, después de sopesar el riesgo de osteonecrosis en curso con el riesgo de fracturas o eventos relacionados al esqueleto (1).

Previo a un tratamiento invasivo se deberá solicitar el consentimiento del paciente, informándole sobre el riesgo de una osteonecrosis, la gravedad de la misma y la posibilidad de que se el cuadro se agrave (30).

Está indicado el uso de AINES y terapia antibioterapia para prevenir infecciones:

- Amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg cada 8 horas; 2 días previos hasta 10 días posteriores al procedimiento.

- Colutorios con clorhexidina al 0,12 % o al 0.2 %; 3 veces por día durante 15 días, iniciando 48 hs previas al procedimiento; también pueden aplicarse topicaciones con gel de clorhexidina

- Para pacientes alérgicos, se puede indicar clindamicina 300 mg cada 6 horas, doxiciclina 100 mg cada 24 horas metronidazol 500 mg cada 8 horas, levofloxacino 500 mg cada 24 horas ó azitromicina 500 mg cada 24 horas. Estas pautas pueden variar y, de ser necesario, se pueden combinar antibióticos. Ante la posibilidad de una infección micótica, se puede aplicar miconazol nistatina o del fluconazol (30).

Si el paciente con tratamiento antirresortivo ya presenta osteonecrosis maxilar, se indica antibioticoterapia intravenosa. Los cultivos microbiológicos no suelen recomendarse, por la contaminación superficial de la microflora oral normal (30).

Programar controles semanales durante los 30-45 primeros días para comprobar la epitelización completa de la zona intervenida (30).

La diferencia entre los pacientes con terapia de bifosfonatos orales o parenterales radica en la dosis y en la mayor rapidez y disponibilidad del fármaco que se dan en esta última

vía. De este modo, los tiempos recomendados de 3 años para quienes se les administra por vía oral pueden disminuir a 3 meses cuando se trata de la vía parenteral (30).

Hay que tener en cuenta que la vida media de los bifosfonatos excede los 10 años, por lo que la suspensión de su administración no garantiza un pronóstico favorable. A pesar de ello, si la condición sistémica permite la suspensión de los bifosfonatos, esto tendrá una repercusión favorable en los tejidos blandos (30).

Manejo de la osteonecrosis maxilar relacionada con la medicación

El abordaje quirúrgico y el momento de ejecutarlo es un tema que todavía suscita controversia. En la revisión de Anastasilakis AD, *et al.* se propone el siguiente protocolo (1):

Tratamiento conservador

El tratamiento conservador es la base de la atención de los pacientes con osteonecrosis maxilar, y se aplica principalmente en las etapas iniciales de la enfermedad. Se debe preferir el tratamiento conservador al tratamiento quirúrgico, a menos que se observe una progresión obvia de la enfermedad o el dolor no se controle con medios conservadores. En muchos casos es el único tratamiento necesario y puede lograr un alivio de los síntomas a largo plazo. Las tasas de curación con tratamiento conservador son más altas para la osteoporosis que para los pacientes con cáncer (1).

Sin embargo, el caso debe ser cuidadosamente evaluado: el tratamiento conservador evita los debridamientos agresivos, aunque es necesario considerar también el riesgo de recidivas y potenciales secuelas (2).

El tratamiento conservador considera las siguientes medidas: 1- Higiene bucal óptima; 2- Tratamiento de caries y enfermedad periodontal; 3- Enjuagues bucales antisépticos; 4- Terapia antibiótica sistémica (1).

Las dosis y la duración del tratamiento varían dependiendo del estadio de la osteonecrosis y el estado general del paciente (1):

- Pacientes en riesgo: se recomienda una estrecha monitorización clínica y radiográfica, pero no hay necesidad de intervención. Sin embargo, se debe informar al paciente sobre el riesgo de una exposición ósea y necrosis, y ser capaces de identificar tempranamente signos y síntomas.

- Etapa 0: Dado que los síntomas no son específicos, el objetivo es controlar sintomáticamente el dolor y las infecciones, y monitorear de cerca los signos de progresión.

- Etapa 1: Manejo con enjuague bucal con clorhexidina y seguimiento regular. No se requieren antibióticos ni intervención quirúrgica.

- Etapa 2: Debido a la necrosis y la infección asociada, se recomienda seguir un régimen antibiótico con colutorio antimicrobiano.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico agresivo opta por la debridación amplia de la región seguida de un cierre primario, aislando de este modo la lesión de la flora oral para evitar infecciones crónicas; de ser necesario se aplicarán técnicas de reconstrucción. Se deberá eliminar el

hueso expuesto que presente movilidad o evidencia radiográfica de secuestro (30). Se aplica en las últimas etapas de la osteonecrosis maxilar, y debe ser realizado por cirujanos experimentados (1).

Manejo quirúrgico (1):

- Etapa 2: Además del régimen antibiótico previamente descrito, a menudo es necesario el desbridamiento.

- Etapa 3: Manejo quirúrgico acompañado de un régimen antibiótico. El abordaje quirúrgico varía desde el desbridamiento limitado hasta la resección completa; de ser necesario, el tratamiento incluirá técnicas de reconstrucción (obturadores o placas). Inicialmente se debe considerar un tratamiento más conservador, limitando el tratamiento quirúrgico a los casos que no se resuelven con este abordaje. Se aconseja el retiro del hueso necrótico seguido de un cierre sin tensión.

También se han propuesto tratamientos coadyuvantes, aunque existe controversia sobre su eficacia debido a la falta de ensayos aleatorios controlados (Tabla 3).

Tabla 3. Terapias adyuvantes aplicadas en el tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula. Tomado de: Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(5):1441-1460.

DURANTE EL TRATAMIENTO CONSERVADOR	DURANTE EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
Trasplante intralesional de células madre de médula ósea	Debridamiento quirúrgico asistido por láser

DURANTE EL TRATAMIENTO CONSERVADOR	DURANTE EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
Membrana de fibrina rica en plaquetas y leucocitos	Tratamiento antibiótico preoperatorio seguido de láser y tratamiento local de heridas con aplicaciones de plasma rico en plaquetas.
Ozono	Desbridamiento quirúrgico en combinación con factor de crecimiento derivado de plaquetas.
Pentoxifyllina	Guía de fluorescencia intraoperatoria
Vitamina E	Antibióticos preoperatorios a largo plazo
Terapia de oxígeno hiperbárico	Terapia con oxígeno hiperbárico combinada con cirugía.

Manejo del dolor

El tipo de anestesia indicada para pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos es un tema que todavía genera controversia. La mayoría de autores considera que se deben evitar los anestésicos con vasoconstrictor. Ello se debe a que una disminución de la vascularización aumenta el riesgo de osteonecrosis en general, y los bifosfonatos ya tienen un efecto antiangiogénico (61,62). Sin embargo, algunos autores consideran que no existe contraindicación para el uso de anestésicos locales con vasoconstrictor, ya que el efecto del mismo sería transitorio (37).

Aunque en la mayoría de casos de osteonecrosis maxilar el dolor puede ser controlado con analgésicos (P.ej. acetaminofén, AINES u opioides), existen casos que no responden a este tipo de medicación; casos existen alternativas de tratamiento orientadas a disminuir o eliminar la acción de las ramas sensoriales. La diferencia es que los procedimientos neurodestructivos causan pérdida sensorial semipermanente y debilidad muscular en la región mandibular, mientras que un bloqueo continuo del nervio mandibular con anestésicos locales proporciona efectos temporales y reversibles (63).

Además del tratamiento quirúrgico, existen otras terapias para el manejo del dolor: I.- Terapia con láser (64-66); II.- Termocoagulación del ganglio de Gasser (67); III.- Bloqueo continuo del nervio mandibular (63).

El bloqueo continuo del nervio mandibular puede ser efectivo para el tratamiento del dolor de los siguientes casos: 1.- Pacientes en quienes no es necesario resecar el hueso de la mandíbula debido a una etapa temprana de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos, pero en quienes es difícil lograr alivio del dolor mediante analgésicos comunes (P.ej. acetaminofén, AINES u opioides); 2.- Pacientes que no aceptan procedimientos de neurodestrucción (63).

5.5.3 Recomendaciones generales para el tratamiento odontológico según la especialidad

En la revisión de Bermúdez EB (2014) se proponen las siguientes recomendaciones (39):

A.- Tratamiento conservador y endodoncia

- Bifosfonatos orales: tratamiento restaurador y endodóntico (evitar sobrepasar el límite apical durante la instrumentación y obturación). De ser necesario, el tratamiento endodóntico quirúrgico podrá realizarse, considerando el riesgo de osteonecrosis.
- Bifosfonatos intravenosos: tratamiento restaurador y endodóntico (evitar sobrepasar el límite apical durante la instrumentación y obturación). Las cirugías endodónticas están contraindicadas.

B.- Prótesis

- Bifosfonatos orales e intravenosos: Prótesis bien adaptadas, estables y con adecuada oclusión. Evitar prótesis sobrecontorneadas o subcontorneadas, así como áreas retentivas de placa, zonas de presión o bordes cortantes que puedan ocasionar lesiones.

C.- Ortodoncia

- Bifosfonatos orales e intravenosos: Pueden disminuir el recambio óseo y, como consecuencia, retrasar el movimiento ortodóncico, por lo que la terapia tomará más tiempo en estos pacientes. Pueden producir efectos en la sutura palatina y la expansión maxilar, así como en la reabsorción radicular.

D.- Periodoncia

-Bifosfonatos orales: Profilaxis con raspaje y alisado radicular. Control periodontal cada 4-6 meses. Cirugía periodontal en casos estrictamente necesarios, advirtiendo el riesgo de osteonecrosis maxilar.

-Bifosfonatos intravenosos: Profilaxis con raspaje y alisado radicular. Control periodontal cada 4-6 meses. La cirugía periodontal está contraindicada.

La enfermedad periodontal incrementa considerablemente el riesgo de osteonecrosis maxilar.

E.- Cirugía oral e implantología

-Bifosfonatos orales relacionados a disrupciones óseas: Cirugía en casos estrictamente necesarios, advirtiendo el riesgo de osteonecrosis maxilar. Profilaxis antibiótica previa a la intervención y colutorios con clorhexidina.

a) Menos de 3 años de administración: Suspender el fármaco los 3 meses previos y los 3 meses posteriores a la cirugía.

b) Más / menos de 3 años de administración y con terapia de corticoides: similar al caso anterior, pero con mayor riesgo de osteonecrosis.

- Bifosfonatos intravenosos asociados con hipercalcemias malignas: Las cirugías orales están contraindicadas, por riesgo de osteonecrosis maxilar.

Todo procedimiento quirúrgico deberá hacerse en condiciones de asepsia, y de acuerdo a las normas de bioseguridad.

En el caso de las exodoncias se realizará una cuidadosa exploración del alvéolo después del procedimiento, verificando la formación del coágulo para minimizar el riesgo de infección, considerando la posibilidad de proteger la zona intervenida y no dejar bordes cortantes o espículas en el hueso alveolar.

Emplear una técnica quirúrgica que implique el menor traumatismo, con mínimo decolado del periostio y evitar la cicatrización por segunda intención. Los injertos óseos están contraindicados (30).

CONCLUSIONES

- Los bifosfonatos son fármacos mediadores del metabolismo óseo, que actúan disminuyendo la reabsorción ósea mediante inhibición de la función de los osteoclastos y la angiogénesis.

Sin embargo, su efecto no es solo resortivo: actualmente se sabe que algunos bifosfonatos estimulan la diferenciación y la proliferación de los osteoblastos y, como consecuencia, pueden favorecer la formación /mineralización ósea y la osteointegración. Su efecto varía dependiendo del agente, vía de administración y dosis.

- El uso de los bifosfonatos puede traer como consecuencia efectos secundarios, como la osteonecrosis maxilar. Este cuadro puede acompañarse de dolor y afecta la calidad de vida del paciente.

- El manejo de pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos requiere de la cooperación entre médicos y odontólogos. Los pacientes que reciben esta terapia deben ser informados sobre los cuidados y posibles complicaciones que ello implica, siendo necesario el consentimiento informado previo al tratamiento.

- Solo se deben realizar procedimientos quirúrgicos cuando sean estrictamente necesarios; los procedimientos quirúrgicos optativos (P.ej. rehabilitaciones con implantes) están contraindicados. De ser el caso, se debe realizar la interconsulta médica, solicitar el consentimiento informado del paciente, trabajar efectuando el menor traumatismo posible bajo condiciones asépticas, y emplear anestesia sin vasoconstrictor durante el procedimiento.

- La mayoría de estudios coincide en reportar que la mayoría de médicos y odontólogos presentan un conocimiento deficiente sobre los bifosfonatos y no suelen trabajar de manera conjunta para obtener un mejor resultado con los pacientes.

- El plan de tratamiento odontológico que proponemos en este estudio constituye solo una guía, y debe ser adaptada a cada caso en particular previa interconsulta con el médico tratante.

RECOMENDACIONES

- Evaluar el efecto – sistémico y local - de los bifosfonatos en seres humanos respecto a la corrección de defectos óseos, la osteointegración de implantes y su tasa de supervivencia en seres humanos.
- Resaltar, en los planes de estudio universitarios, la importancia de la interconsulta médica para el tratamiento de pacientes cuyo compromiso sistémico o medicación conlleve algún tipo de riesgo.
- Es recomendable que los cirujanos maxilofaciales y odontólogos informen a los pacientes que reciben terapia de bifosfonatos sobre el riesgo potencial de una osteonecrosis maxilar, y lo incluyan en el consentimiento informado.

- Es importante que el Ministerio de Salud implemente un registro de pacientes afectados por osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos, y que los casos diagnosticados sean notificados, pues actualmente hay un subregistro de data referente a esta patología. Ello se debe a que, por lo general, el diagnóstico se lleva a cabo en un consultorio odontológico particular y se procede a tratarla o bien se refiere a un especialista, pero no se realiza la notificación correspondiente.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, *et al.* Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1441-1460 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/107/5/1441/6469944?login=false>
- 2.- AlRahabi MK, Ghabbani HM. Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy. *Saudi Med J.* 2018;39(3):232-238 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893910/pdf/SaudiMedJ-39-232.pdf>
- 3.- Al-Maweri SA, Alshammari MN, Alharbi AR, Bahein AA, Alhajj MN, Al-Shamiri HM, *et al.* Knowledge and opinions of saudi dentists regarding dental treatment of

patients undergoing bisphosphonates. *Eur J Dent.* 2020;14:144–151 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0040-1701542.pdf>

4.- Brenner GM, Stevens CW. *Farmacología básica.* 5ª ed. Barcelona: Elseiver; 2019.

5.- Albu-Stan I, Petrovan C, Cerghizan D, Eremie LY, Crăciun AE, Copotoiu C. Knowledge and attitude of dentists regarding patients undergoing bisphosphonate treatment: a comparative questionnaire. *J Interdiscip Med.* 2018;3(3):168-172 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://sciendo.com/article/10.2478/jim-2018-0027>

6.- Alonso E, González J, Cebrián JL, Del Castillo JL, Pozo JJ, Ruiz E, *et al.*

Bisphosphonate-related osteonecrosis. Application of adipose-derived stem cells in an experimental murine model. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019;24(4):529-536 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6667013/pdf/medoral-24-e529.pdf>

7.- Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:1052–1062 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.13867>

8.- Baba A, Goto TK, Ojiri H, Takagiwa M, Hiraga C, Okamura M, *et al.* CT imaging features of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw/medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dentomaxillofac Radiol.* 2018;47:20170323 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5991756/pdf/dmfr.20170323.pdf>

9.- Ashrafi M, Gholamian F, Doblare M. A comparison between the effect of systemic and coated drug delivery in osteoporotic bone after dental implantation. *Med Eng Phys.* 2022;107:103859 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350453322001072?via%3Dihub>

10.- Quarterman JC, Phruttiwanichakun P, Fredericks Dc, Salem AK. Zoledronic acid implant coating results in local medullary bone growth. *Mol. Pharmaceutics* 2022;19:4654–4664 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9727731/pdf/mp2c00644.pdf>

11.- Vertesich K, Sosa BR, Niu Y, Ji G, Suhardi V, Turajane K, et al. Alendronate enhances osseointegration in a murine implant model. *J Orthop Res.* 2021;39(4):719–726. [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8672942/pdf/nihms-1760825.pdf>

12.- Byeon SM, Jeon J, Jang YS, Jeon WY, Lee MH, Jeon YM, *et al.* Evaluation of osseointegration of Ti-6Al-4V alloy orthodontic mini-screws with ibandronate-loaded TiO₂ nanotube layer. *Dent Mater J.* 2023; 42(4): 610–616 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9701629/pdf/kjod-52-6-412.pdf>

13.- Kniha K, Hermanns-Sachweh B, Möhlhenrich SC, Peters F, Heitzer M, Winnand P, *et al.* Effect of systemic antiresorptive medication on the histopathological parameters of implant osseointegration in an in vivo rodent study. *BMC Oral Health.* 2023;23:117.

[Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9945384/pdf/12903_2023_Article_2763.pdf

14.- Kniha K, Buhl EM, Möhlhenrich SC, Bock A, Hölzle F, Hellwig E, et al. *In vivo* and *in vitro* analysis in a rat model using zoledronate and alendronate medication: microbiological and scanning electron microscopy findings on peri-implant rat tissue. *BMC Oral Health*. 2021;21:672 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8720220/pdf/12903_2021_Article_2031.pdf

15.- Leatherwood WH, Bortner BA, Draeger RW, Dahners LE, Rubin JE, Weinhold PS. Evaluation of zoledronate, cytochalasin-D, and desferrioxamine on osseointegration in an intra-medullary femoral implant model. *JMNI*. 2020; 20(1):121-127 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104579/pdf/JMNI-20-121.pdf>

16.- Mergoni G, Vescovi P, Passerini P, Maestri R, Corradi D, Sala R, et al. Effects of zoledronic acid and dexamethasone on early phases of socket healing after tooth extraction in rats: A preliminary macroscopic and microscopic quantitative study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(3):339-345 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530960/pdf/medoral-24-e339.pdf>

17.- Lotz EM, Lohmann CH, Boyana BD, Schwartz Z. Bisphosphonates Inhibit Surface Mediated Osteogenesis. *J Biomed Mater Res A*. 2021;108(8):1774–1786. [Acceso 23

febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7771223/pdf/nihms-1654151.pdf>

18.- Eguia A, Bagan L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.

2020;25(1):71-83 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6982985/pdf/medoral-25-e71.pdf>

19.- Patil V, Acharya S, Vineetha R, Nikhil K. Awareness about medication-related osteonecrosis of the jaw among dental professionals: A multicentre study. *Oral Health Prev Dent*. 2020;18(3):505-509 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.quintessence-publishing.com/deu/en/article-download/842325/oral-health-and-preventive-dentistry/2020/volume-18/awareness-about-medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw-among-dental-professionals-a-multicentre-study>

20.- Fusco V, Cabras M, Erovigni F, Dell'Acqua A, Arduino PG, Pentenero M, *et al*. A multicenter observational study on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in advanced cancer and myeloma patients of a cancer network in North-Western Italy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(4):466-473. [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/24318.pdf>

21.- Ayala F, Sánchez M, Gérez K. Manejo odontológico de los pacientes bajo tratamiento médico con bifosfonatos en el servicio de odontología del Hospital General de Zona con Medicina Familiar N.º 21 en León, México. *Revista Médica Basadrina*,

2023; 17(1): 48-56 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:
<https://revistas.unjbg.edu.pe/index.php/rmb/article/view/1697/2016>

22.- Dunphy L, Salzano G, Gerber B, Graystone J. Medication-related osteonecrosis (MRONJ) of the mandible and maxilla. *BMJ Case Rep* 2020;13:224455 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/335603320_Medication_Related_Osteonecrosis_MRONJ_of_the_Mandible_and_Maxilla

23.- Almousa MA, Alharbi GK, Alqahtani AS, Chachar Y, Alkadi L, Aboalela A. Dental practitioners' and students' knowledge of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Saudi Pharm J.* 2021;29:96-103 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S131901642030298X>

24.- Hristamyan-Cilev MA, Pechalova PP, Raycheva RD, Hristamyan VP, Kevorkyan AK, Stoilova YD. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a survey of the level of knowledge of dentists about the risks of isphosphonate therapy. *Folia Médica.* 2019;61(2):303-311 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/334443870_Bisphosphonate-associated_Osteonecrosis_of_the_Jaws_a_Survey_of_the_Level_of_Knowledge_of_Dentists_about_the_Risks_of_Bisphosphonate_Therapy

25.- Han AL. The awareness and practice of dentists regarding medication-related osteonecrosis of the jaw and its prevention: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health.* 2021;21:155 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7992948/pdf/12903_2021_Article_1475.pdf

26.- Yamori M, Tamura M, Mikami M, Mori T, Noi M, Machida Y, *et al.* Differences in the knowledge and experience of physicians and dentists about medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients. *Int Dent J.* 2021;71(4):336-342

[Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9275204/pdf/main.pdf>

27.- Kniha K, Rink L, Wolf J, Möhlhenrich SC, Peters F, Heitzer M, *et al.* Host inflammatory response and clinical parameters around implants in a rat model using systemic alendronate and zoledronate acid drug administrations. *Sci Rep.* 2022;12:4431

[Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-08308-8>

28.- Yu RQ, Wang JY, Rao NJ, Huo L, Zheng LW. Effects of bisphosphonates on osseointegration of dental implants in rabbit model. *Bio Med Res Int.* 2021:6689564.

[Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7895577/pdf/BMRI2021-6689564.pdf>

29.- Arbildo H, Chumpitaz R, Vidal A. Osteonecrosis de los maxilares relacionado con el tratamiento con bifosfonatos. Una revisión. *KIRU.* 2014;11(1):90-100 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/1945/kiru_11%281%29_2014_arbildo_chumpitaz_vidal?sequence=1

30.- Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontoestomatología*. 2013;15(21):45-58 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<http://www.scielo.edu.uy/pdf/ode/v15n21/v15n21a06.pdf>

31.- Bansal H. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update. *Natl J Maxillofac Surg* 2022;13:5-10 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9326203/pdf/NJMS-13-5.pdf>

32.- Adrover M, Juste JL, Tuset M, Codona C, Ribas J. Revisión clínica de la utilización de los bifosfonatos. *Farm Hosp*. 2000;24(2):74-82.

33.- George EL, Lin YL, Saunders MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. *Bone Rep*. 2018;8:104–109 [Acceso 23 febrero 2024].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020112/pdf/main.pdf>

34.- Aguirre JI, Castillo EJ, Kimmel DB. Preclinical Models of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Bone*. 2021;153:116184 [Acceso 23 febrero 2024].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8743993/pdf/nihms-1760515.pdf>

- 35.- Lorz P. Prevención de la osteonecrosis de maxilares inducida por bifosfonatos: Guía para el odontólogo general. *Revista Científica Odontológica*. 2014;1081):63-72 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://revistaodontologica.colegiodontistas.org/index.php/revista/article/view/472>
- 36.- Vargas AP, Yáñez BR, Monteagudo CA. *Periodontología e implantología*. México: Editorial Médica Panamericana; 2016
- 37.- Báez I, López R. Téllez JP. Bifosfonatos en Odontopediatría: Revisión de la literatura, protocolo de manejo y reporte de un caso clínico. *Revista de Odontopediatría Latinoamericana*. 2021;11(2): 320197 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alop/rol-2021/rol212m.pdf>
- 38.- Basso FG, Pansani TN, Cardoso LM, Hebling J, Vila Real RP, Costa CAS Influence of bisphosphonates on the behavior of osteoblasts seeded onto titanium discs. *Braz Dent J*. 2020;31(3):304-309 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bdj/a/4ydXJV7WQTPFS8vkw7RpV9g/?format=pdf&lang=en>
- 39.- Bermúdez EB. Revisión y puesta al día sobre patología odontológica y bifosfonatos en la práctica clínica diaria. *Actual Med*. 2014;99(792)::92-95 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://actualidadmedica.es/wp-content/uploads/792/pdf/actualmed792.pdf>
- 40.- Cadena JL, Romero JC, Lara NV, Tapia DC. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (OMB): revisión de la literatura y análisis de ocho casos. *Rev*

Mex Cir Bucal Maxilofac. 2018;14(2):89-98 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2018/cb182d.pdf>

41.- Sánchez Y, Tejerina JM, Sicilia A, Tejerina P. Repercusión de los bisfosfonatos durante el tratamiento odontológico: incidencia de osteonecrosis de los maxilares, prevención y actitud terapéutica. Cient Dent. 2010;7;2:89-97 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://coem.org.es/pdf/publicaciones/cientifica/vol7num2/09-18.pdf>

42.- Lozano N, Salomó O, Hernández F, Gehrke SA, Gargallo-Albiol J, Calvo JL. Do topical applications of bisphosphonates improve bone formation in oral implantology? A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2017;22 (4):512-519 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5549526/pdf/medoral-22-e512.pdf>

43.- Díaz DH, Rodas JA, Bozzini CE, Mandalunis PM, Escudero ND. Sequential administration of alendronate and strontium ranelate: histomorphometry and bone biomechanics in ovariectomized animals. Acta Odontol. Latinoam. 2016;29(2):168-177.

44.- Rodas R. Historia de la implantología y la oseointegración, antes y después de Branemark. Rev. Estomatol Herediana. 2013;23(1):39-43 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aol/v29n2/v29n2a10.pdf>

45.- Guercio E, Dinatale E. Consideraciones estructurales y biológicas en la oseointegración. Revisión de la literatura. Acta odontol.2009;47(1) [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/1/art-28/>

46.- Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR. Carranza Periodontología clínica. 10ª ed. México: Mc Graw Hill; 2010.

47.- Lindhe J, Karring T, Lang NP. Periodontología clínica e implantología odontológica. 4ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2005

48.- Eley BM, Soory J, Manson JD. Periodoncia. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.

49.- Pandey C, Rokaya D, Bhattarai BP. Contemporary concepts in osseointegration of dental implants: A review. Biomed Res Int. 2022; 6170452 [Acceso 23 febrero 2024].

Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9213185/pdf/BMRI2022-6170452.pdf>

50.- Katleen L, Monsalve L, Jiménez A, España A, Ortiz I, Velasco E. La biología de la oseointegración en los implantes postextracción. Av Odontoestomatol. 2018; 34(3):131-

139 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:
<https://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v34n3/0213-1285-odonto-34-3-131.pdf>

51.- Moreno M, Monje F, González R, Manzano D. Bifosfonatos e implantes dentales, ¿son incompatibles? Revisión de la literatura. Rev Esp Cir Oal Maxilofac. 2016;

38(3):128-135 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:
<https://scielo.isciii.es/pdf/maxi/v38n3/original2.pdf>

52.- Fiorillo L, Ciccì M, Tözüm TF, D'Amico C, Oteri G, Cervino G. Impact of bisphosphonate drugs on dental implant healing and peri-implant hard and soft tissues: a

systematic review. *BMC Oral Health*. 2022;22:291 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9288700/pdf/12903_2022_Article_2330.pdf

53.- Wehner C, Lettner S, Moritz A, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Effect of bisphosphonate treatment of titanium surfaces on alkaline phosphatase activity in osteoblasts: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020;20:125. [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183598/pdf/12903_2020_Article_1089.pdf

54.- He Y, Bao W, Wu X, Huang W, Chen H, Li Z. Effects of systemic or local administration of zoledronate on implant osseointegration: A preclinical meta-analysis. *BioMed Res Int*. 2019;9541485 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6778941/pdf/BMRI2019-9541485.pdf>

55.- Sedghizadeh PP, Sun S, Jones AC, Sodagar E, Cherian P, Chen C, *et al*. Bisphosphonates in Dentistry: Historical Perspectives, Adverse Effects, and Novel Applications. *Bone*. 2021;47:115933 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC8076070&blobtype=pdf>

56.- Brijs K, Miclotte I, Vermeire S, Darche V, Politis C. Osteonecrosis of the jaw in patients with inflammatory bowel disease treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2020;49:317–324 [Acceso 23 febrero 2024].

Disponible en: <https://www.ijoms.com/action/showPdf?pii=S0901-5027%2819%2931274-3>

57.- Hadaya D, Soundia A, Gkouveris J, Dry S, Aghaloo T, Tetradis S. Development of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) after extraction of teeth with experimental periapical disease. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(1):71–86 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312738/pdf/nihms-1508097.pdf>

58.- Vinitzky I, Ibáñez NG, Aguilar AM, Álvarez AP. Knowledge of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws among Mexican dentists. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(1):84-87 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5217502/pdf/medoral-22-e84.pdf>

59.- Fernández R, Joya E, Valencia C, Muñoz S, Manrique RD. Knowledge, attitudes, and practices of dentists in Colombia regarding bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *CES Odont.* 2020; 33(1):14-21 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v33n1/0120-971X-ceso-33-01-14.pdf>

60.- Marlière DAA, Costa TE, Junqueira RB, Barbosa SM, Asprino L, Chaves Netto HDM. Knowledge and clinical behavior on antiresorptive medications and osteonecrosis of the jaws: a cross-sectional study. *RGO, Rev Gaúch Odontol.* 2019;67:20190058. [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en:

<https://www.scielo.br/j/rgo/a/jDL6xm78XxLsJHBDBKRCbQk/?format=pdf>

- 61.- Rojas C, Rivera C, Villanueva J, Yanine N. Manejo endodóntico en pacientes con riesgo de osteonecrosis asociada a bifosfonatos. Scoping review. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2015;8(2):176---181 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072015000200014
- 62.- Song M Dental care for patients taking antiresorptive drugs: a literature review. *Restor Dent Endod*. 2019;44(4):42 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31799170/>
- 63.- Fujimoto D, Obata N, Motoyama Y, Sato H, Takao Y, Mizobuchi S. Continuous mandibular nerve block for intractable mandibular pain due to antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: A case report.. *Kobe J Med Sci*. 2020;66(3):90-93 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431781/>
- 64.- Weber JB, Camilotti RS, Ponte ME. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2016; 31:1261-1272. [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025860/>
- 65.- Porcaro G, Amosso E, Scarpella R, Carini F. Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(1):6-12. [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25174873/>
- 66.- Zheng Y, Dong X, Chen S, He Y, An J, Liu M, He L, Zhang Y. Low-level laser therapy prevents medication-related osteonecrosis of the jaw-like lesions via IL-1RA-

mediated primary gingival wound healing. BMC Oral Health. 2023;23(1):14.[Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9832759/>

67.- Taniguchi, A., Fukazawa, K., and Hosokawa, T. Selective Percutaneous Controlled Radiofrequency Thermocoagulation of the Gasserian Ganglion To Control Facial Pain Due to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. J Palliat Med 2017;20:1171-174 [Acceso 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28772087/>

ANEXO 1: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PRINCIPALES BIFOSFONATOS

NOMBRE GENÉRICO	MARCA COMERCIAL	GENERACIÓN	GRUPO NITROGENADO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Etidronato	Difosfen (Rubio) Osteum (Viñas) Didronel (Norwich Pharmaceuticals)	Primera	No nitrogenado	Vía oral
Clodronato	Mebonat (Boehringer Manheim) Bonefos (Funk) Hemocalcin (Viñas) Clodronato ABC (ABC Pharmaceutici)	Segunda	No nitrogenado	Vía oral o intravenosa
Tiludronato	Skelid (Sanofi Winthrop)	Segunda	No nitrogenado	Vía oral
Ibandronato,	Bondronat (Boehringer Manheim) Boniva (Roche & Glaxo Smith Kline) Bonviva (Roche)	Segunda	Nitrogenado	Vía oral o intravenosa
Alendronato	Fosamax (Merk Sharp & Dohme) Fosavance (Merk Sharp & Dohme) Eucalen (Biogen) Fixopan (Farma) Neobon (Gynopharm SA) Ostex (Garmisch Pharmaceutical SA)	Segunda	Nitrogenado	Vía oral
Pamidronato	Aredia (Novartis)	Segunda	Nitrogenado	Vía intravenosa

Risedronato	Actonel (Sanofi SA)	Tercera	Nitrogenado	Vía oral
Ácido Zoledrónico	Reclast (Novartis Pharma AG) Zometa (Novartis Pharma AG) Aclasta (Novartis Pharma AG)	Tercera	Nitrogenado	Vía intravenosa
Olpadronato	Olpadronato de sodio (Pharma Chem)	Tercera	Nitrogenado	Vía oral o intravenosa

ANEXO 2: ARTÍCULOS Y LIBROS CITADOS EN EL ESTUDIO

- Artículos citados en el estudio

AUTOR	AÑO	REVISTA	TÍTULO
Adrover M, Juste JL, Tuset M, Codona C, Ribas J.	2000	Farmacia Hospitalaria (Farm Hosp)	Revisión clínica de la utilización de los bifosfonatos.
Aguirre JI, Castillo EJ, Kimmel DB.	2021	Bone.	Preclinical Models of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ).
Albu-Stan I, Petrovan C, Cerghizan D, Eremie LY, Crăciun AE, Copotoiu C.	2018	Journal of Interdisciplinary Medicine (J Interdiscip Med)	Knowledge and attitude of dentists regarding patients undergoing bisphosphonate treatment: a comparative questionnaire.
Almoussa MA, Alharbi GK, Alqahtani AS, Chachar Y, Alkadi L, Aboalela A.	2021	Saudi Pharmaceutical Journal (Saudi Pharm J)	Dental practitioners' and students' knowledge of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ).

Alonso E, González J, Cebrián JL, Del Castillo JL, Pozo JJ, Ruiz E, et al.	2019	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Med Oral Patol Oral Cir Bucal)	Bisphosphonate-related osteonecrosis. Application of adipose-derived stem cells in an experimental murine model.
Al-Maweri SA, Alshammari MN, Alharbi AR, Bahein AA, Alhadj MN, Al-Shamiri HM, et al.	2020	European Journal of dentistry (Eur J Dent)	Knowledge and opinions of Saudi dentists regarding dental treatment of patients undergoing bisphosphonates.
AlRahabi MK, Ghabbani HM.	2018	Saudi Medical Journal (Saudi Med J)	Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy.
Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, et al.	2022	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (J Clin Endocrinol Metab)	Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS.
Arbildo H, Chumpitaz R, Vidal A.	2014	Kiru	Osteonecrosis de los maxilares relacionado con el tratamiento con bifosfonatos. Una revisión.
Ashrafi M, Gholamian F, Doblare M	2022	Medical Engineering and Physics (Med Eng Phys)	. A comparison between the effect of systemic and coated drug delivery in osteoporotic bone after dental implantation.
Ayala F, Sánchez M, Gérez K.	2023	Revista Médica Basadrina	Manejo odontológico de los pacientes bajo tratamiento médico con bifosfonatos en el servicio de odontología del Hospital General de Zona con Medicina Familiar N.º 21 en León, México.
Baba A, Goto TK, Ojiri H, Takagiwa M, Hiraga C, Okamura M, et al.	2018	Dentomaxillofacial Radiology (Dentomaxillofac Radiol)	CT imaging features of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw/medication-related osteonecrosis of the jaw.
Báez I, López R. Téllez JP.	2021	Revista de Odontopediatría Latinoamericana.	Bifosfonatos en Odontopediatría: Revisión de la literatura, protocolo de manejo y reporte de un caso clínico.
Bansal H.	2022	National Journal of Maxillofacial Surgery (Natl J Maxillofac Surg)	Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update.
Basso FG, Pansani TN, Cardoso LM, Hebling J, Vila Real RP, Costa CAS	2020	Brazilian Dental Journal (Braz Dent J)	Influence of bisphosphonates on the behavior of osteoblasts seeded onto titanium discs.
Bermúdez EB.	2014	Actualidad Médica (Actual Med)	Revisión y puesta al día sobre patología odontológica y bifosfonatos en la práctica clínica diaria.

Brijs K, Miclotte I, Vermeire S, Darche V, Politis C.	2020	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (Int. J. Oral Maxillofac. Surg)	Osteonecrosis of the jaw in patients with inflammatory bowel disease treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors.
Byeon SM, Jeon J, Jang YS, Jeon WY, Lee MH, Jeon YM, et al.	2023	Dental materials Journal (Dent Mater J)	Evaluation of osseointegration of Ti-6Al-4V alloy orthodontic mini-screws with ibandronate-loaded TiO ₂ nanotube layer.
Cadena JL, Romero JC, Lara NV, Tapia DC.	2018	Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial (Rev Mex Cir Bucal Maxilofac)	Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (OMB): revisión de la literatura y análisis de ocho casos.
Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG.	2019	British Journal of Clinical Pharmacol (Br J Clin Pharmacol)	Pharmacology of bisphosphonates.
Díaz DH, Rodas JA, Bozzini CE, Mandalunis PM, Escudero ND.	2016	Acta Odontológica Latinoamericana (Acta Odontol Latinoam)	Sequential administration of alendronate and strontium ranelate: histomorphometry and bone biomechanics in ovariectomized animals.
Dunphy L, Salzano G, Gerber B, Graystone J.	2020	BMJ Case Rep	Medication-related osteonecrosis (MRONJ) of the mandible and maxilla.
Eguia A, Bagan L, Cardona F.	2020	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Med Oral Patol Oral Cir Bucal)	Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw.
Fernández R, Joya E, Valencia C, Muñoz S, Manrique RD.	2020	CES Odont.	Knowledge, attitudes, and practices of dentists in Colombia regarding bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws.
Fiorillo L, Ciccù M, Tözüm TF, D'Amico C, Oteri G, Cervino G.	2022	BMC Oral Health.	Impact of bisphosphonate drugs on dental implant healing and peri-implant hard and soft tissues: a systematic review.
Fujimoto D, Obata N, Motoyama Y, Sato H, Takao Y, Mizobuchi S.	2020	Kobe Journal of Medical Sciences (Kobe J Med Sci)	Continuous mandibular nerve block for intractable mandibular pain due to antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: A case report.
Fusco V, Cabras M, Erovigni F, Dell'Acqua A, Arduino PG, Pentenero M, et al.	2021	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Med Oral Patol Oral Cir Bucal)	A multicenter observational study on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in advanced cancer and myeloma patients of a cancer network in North-Western Italy.
George EL, Lin YL, Saunders MM.	2018	Bone Reports	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective.

		(Bone Rep)	
Giribone J, Catagnetto P.	2013	Odontoestomatología.	Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos.
Guercio E, Dinatale E.	2009	Acta Odontológica (Acta Odontol).	Consideraciones estructurales y biológicas en la oseointegración. Revisión de la literatura.
Hadaya D, Soundia A, Gkouveris J, Dry S, Aghaloo T, Tetradis S.	2019	The Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (J Oral Maxillofac Surg)	Development of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) after extraction of teeth with experimental periapical disease.
Han AL.	2021	BMC Oral Health.	The awareness and practice of dentists regarding medication-related osteonecrosis of the jaw and its prevention: a cross-sectional survey.
He Y, Bao W, Wu X, Huang W, Chen H, Li Z.	2019	BioMed Research International. (Biomed Res Int)	Effects of systemic or local administration of zoledronate on implant osseointegration: A preclinical meta-analysis.
Hristamyan-Cilev MA, Pechalova PP, Raycheva RD, Hristamyan VP, Kevorkyan AK, Stoilova YD.	2019	Folia Médica.	Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a survey of the level of knowledge of dentists about the risks of isphosphonate therapy.
Katleen L, Monsalve L, Jiménez A, España A, Ortiz I, Velasco E.	2018	Avances en Odontoestomatología (Av Odontoestomatol)	La biología de la oseointegración en los implantes postextracción.
Kniha K, Buhl EM, Möhlhenrich SC, Bock A, Hölzle F, Hellwig E, et al.	2021	BMC Oral Health.	In vivo and in vitro analysis in a rat model using zoledronate and alendronate medication: microbiological and scanning electron microscopy findings on peri-implant rat tissue.
Kniha K, Hermanns-Sachweh B, Möhlhenrich SC, Peters F, Heitzer M, Winnand P, et al.	2023	BMC Oral Health.	Effect of systemic antiresorptive medication on the histopathological parameters of implant osseointegration in an in vivo rodent study.
Kniha K, Rink L, Wolf J, Möhlhenrich SC, Peters F, Heitzer M, et al.	2022	Scientific Reports (Sci Rep)	Host inflammatory response and clinical parameters around implants in a rat model using systemic alendronate and zoledronate acid drug administrations..
Leatherwood WH, Bortner BA, Draeger RW, Dahners LE, Rubin JE, Weinhold PS.	2020	Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions (JMNI)	Evaluation of zoledronate, cytochalasin-D, and desferrioxamine on osseointegration in an intra-medullary femoral implant model.
Lorz P.	2014	Revista Científica Odontológica.	Prevención de la osteonecrosis de maxilares inducida por bifosfonatos: Guía para el odontólogo general.

Lotz EM, Lohmann CH, Boyana BD, Schwartz Z.	2021	Journal of Biomedical Materials Research (J Biomed Mater Res)	Bisphosphonates inhibit surface mediated osteogenesis
Lozano N, Salomó O, Hernández F, Gehrke SA, Gargallo-Albiol J, Calvo JL.	2017	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Med Oral Patol Oral Cir Bucal)	Do topical applications of bisphosphonates improve bone formation in oral implantology? A systematic review.
Marlière DAA, Costa TE, Junqueira RB, Barbosa SM, Asprino L, Chaves Netto HDM.	2019	RGO, Revista Gaúcha de Odontologia (RGO, Rev Gaúch Odontol)	Knowledge and clinical behavior on antiresorptive medications and osteonecrosis of the jaws: a cross-sectional study.
Mergoni G, Vescovi P, Passerini P, Maestri R, Corradi D, Sala R, et al.	2019	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Med Oral Patol Oral Cir Bucal)	Effects of zoledronic acid and dexamethasone on early phases of socket healing after tooth extraction in rats: A preliminary macroscopic and microscopic quantitative study.
Moreno M, Monje F, González R, Manzano D.	2016	Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (Rev Esp Cir Oal Maxilofac)	Bifosfonatos e implantes dentales, ¿son incompatibles? Revisión de la literatura.
Pandey C. Rokaya D, Bhattarai BP.	2022	BioMed Research International. (Biomed Res Int)	Contemporary concepts in osseointegration of dental implants: A review.
Patil V, Acharya S, Vineetha R, Nikhil K.	2020	Oral health and Preventive Dentistry (Oral Health Prev Dent)	Awareness about medication-related osteonecrosis of the jaw among dental professionals: A multicentre study.
Porcaro G, Amosso E, Scarpella R, Carini F.	2015	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral radiology (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol)	Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.
Quarterman JC, Phruttivanichakun P, Fredericks Dc, Salem AK.	2022	Molecular Pharmaceutics (Mol Pharmaceutics)	Zoledronic acid implant coating results in local medullary bone growth.
Rodas R.	2013	Revista Estomatológica Herediana (Rev Estomatol Herediana)	Historia de la implantología y la oseointegración, antes y después de Branemark.

Rojas C, Rivera C, Villanueva J, Yanine N.	2015	Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral (Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral)	Manejo endodóntico en pacientes con riesgo de osteonecrosis asociada a bifosfonatos. Scoping review.
Sánchez Y, Tejerina JM, Sicilia A, Tejerina P.	2010.	Científica dental (Cient Dent)	Repercusión de los bisfosfonatos durante el tratamiento odontológico: incidencia de osteonecrosis de los maxilares, prevención y actitud terapéutica.
Sedghizadeh PP, Sun S, Jones AC, Sodagar E, Cherian P, Chen C, et al.	2021	Bone	Bisphosphonates in Dentistry: Historical Perspectives, Adverse Effects, and Novel Applications.
Song M	2019	Restorative dentistry and Endodontics (Restor Dent Endod)	Dental care for patients taking antiresorptive drugs: a literature review.
Taniguchi, A., Fukazawa, K., and Hosokawa, T.	2017	Journal of Medicine Palliative (J Palliat Med)	Selective percutaneous controlled radiofrequency thermocoagulation of the gasserian ganglion to control facial pain due to medication-related osteonecrosis of the jaw.
Vertesich K, Sosa BR, Niu Y, Ji G, Suhardi V, Turajane K, et al.	2021	Journal of Orthopaedic Research (J Orthop Res)	Alendronate enhances osseointegration in a murine implant model.
Vinitzky I, Ibáñez NG, Aguilar AM, Álvarez AP.	2017	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Med Oral Patol Oral Cir Bucal)	Knowledge of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws among Mexican dentists.
Weber JB, Camilotti RS, Ponte ME.	2016	Lasers in Medical Science (Lasers Med Sci)	Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review.
Wehner C, Lettner S, Moritz A, Andrukhov O, Rausch-Fan X.	2020	BMC Oral Health.	Effect of bisphosphonate treatment of titanium surfaces on alkaline phosphatase activity in osteoblasts: a systematic review and meta-analysis.
Yu RQ, Wang JY, Rao NJ, Huo L, Zheng LW.	2021	BioMed Research International (Bio Med Res Int)	Effects of bisphosphonates on osseointegration of dental implants in rabbit model.
Yamori M, Tamura M, Mikami M, Mori T, Noi M, Machida Y, et al.	2021	International dental Journal (Int Dent J)	Differences in the knowledge and experience of physicians and dentists about medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients.
Zheng Y, Dong X, Chen S, He Y, An J, Liu M, He L, Zhang Y.	2023	BMC Oral Health.	Low-level laser therapy prevents medication-related osteonecrosis of the jaw-like lesions via IL-1RA-mediated primary gingival wound healing.

- Libros citados en el estudio

AUTORES	AÑO	TÍTULO	EDICIÓN Y EDITORIAL
Brenner GM, Stevens CW.	2019.	Farmacología básica.	5ª ed. Barcelona: Elseiver
Eley BM, Soory J, Manson JD.	2012.	Periodoncia.	6ª ed. Barcelona: Elseiver
Lindhe J, Karring T, Lang NP.	2005	Periodontología clínica e implantología odontológica.	4ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana
Newman MG, Takei HH, klokkevold PR.	2010	Carranza Periodontología clínica.	10ª ed. México: Mc Graw Hill
Vargas AP, Yáñez BR, Monteagudo CA.	2016	Periodontología e implantología.	1ª ed. México: Editorial Médica Panamericana