

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
POSTGRADO DE ODONTOLOGÍA  
OPERATORIA Y ESTÉTICA

**LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA  
A LA TERAPIA CON BIFOSFONATOS, EN EL  
TRATAMIENTO CON IMPLANTES DENTALES  
OSEOINTEGRADOS**

Trabajo especial presentado  
ante la ilustre Universidad  
Central de Venezuela, por el  
Odontólogo José Ramón Del  
Niño Jesús Russián Rodríguez,  
para optar al título de  
Especialista en Odontología  
Operatoria y Estética

Caracas, octubre de 2012

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
POSTGRADO DE ODONTOLOGÍA  
OPERATORIA Y ESTÉTICA

**LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA  
A LA TERAPIA CON BIFOSFONATOS, EN EL  
TRATAMIENTO CON IMPLANTES DENTALES  
OSEOINTEGRADOS**

Autor: Od. José Ramón Del Niño Jesús Russián Rodríguez  
Tutor: Prof<sup>a</sup>. Olga González Blanco

Caracas, octubre de 2012

Aprobado en nombre de la  
Universidad Central de Venezuela  
por el siguiente jurado examinador:

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| _____                           | _____ |
| (Coordinador) Nombre y Apellido | Firma |
| C.I.:                           |       |

|                   |       |
|-------------------|-------|
| _____             | _____ |
| Nombre y Apellido | Firma |
| C.I.:             |       |

|                   |       |
|-------------------|-------|
| _____             | _____ |
| Nombre y Apellido | Firma |
| C.I.:             |       |

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Caracas, octubre de 2012

## DEDICATORIA

A mi familia, profesores, amigos y  
compañeros por toda la  
comprensión y apoyo que me  
brindaron durante esta etapa de mi  
vida, ¡Muchas Gracias!

## **AGRADECIMIENTOS**

De forma muy especial agradezco a mi tutora y madrina, la profesora Olga González Blanco, Msc en Odontología Restauradora y Oclusión, por brindarme todo su apoyo y experiencia para llevar a cabo la elaboración y desarrollo de este trabajo. Siempre apreciare su guía incondicional.

A la profesora Ana Lorena Solórzano, Especialista en Prostodoncia, Coordinadora del Postgrado de Odontología Operatoria y Estética, por todo el apoyo y calidad docente brindada para lograr la culminación de mi curso de especialización y su colaboración durante la realización de este trabajo especial de grado.

A la odontóloga María H. Bellorín, Especialista en Cirugía Bucal, por el tiempo dedicado para la revisión de este trabajo.

A la profesora Elizabeth Albornoz, a los odontólogos Henry García, Héctor Ramírez, Especialistas en Cirugía Bucal, Marianella Villegas, Especialista en Odontología Operatoria y Estética, Gabriela Zapata y Johan Figueira, a la licenciada Enaly Pachano y al servicio de localización de información de la Biblioteca Marcel Roche en el I.V.I.C., por ayudarme a recopilar

toda la información necesaria.

Por último, a la odontóloga Aivil Montilla, Especialista en Odontología Operatoria y Estética, por ayudarme a seleccionar esta línea de investigación y a mis amigos y compañeros del postgrado, los profesores Carlos Moreira y Ana Karina Natera, Especialistas en Odontología Operatoria y Estética, las odontólogas Dubrashka Valverde, María Carolina Santaniello y Siulbel Pérez, por su apoyo invaluable e incondicional durante el recorrido por este curso de especialización y en la realización del trabajo especial de grado.

# LISTA DE CONTENIDOS

|   | <u>Página</u> |
|---|---------------|
| <b>DEDICATORIA</b> .....  | iv            |
| <b>AGRADECIMIENTOS</b> .....  | v             |
| <b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....  | xii           |
| <b>LISTA DE TABLAS</b> .....  | xvii          |
| <b>RESUMEN</b> .....  | xviii         |
| <b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....  | 1             |
| <b>II. REVISIÓN DE LITERATURA</b> .....   | 4             |
| 1. LOS BIFOSFONATOS.....  | 4             |
| 1.1. Definición de los bifosfonatos.....  | 4             |
| 1.2. Clasificación de los bifosfonatos.....   | 5             |
| 1.2.1. Clasificación de los bifosfonatos según su estructura<br>química.....              | 6             |
| 1.2.1.1. Bifosfonatos no aminados.....  | 6             |
| 1.2.1.2. Bifosfonatos aminados.....   | 9             |
| 1.2.2. Clasificación de los bifosfonatos según su vía de<br>administración sistémica..... | 13            |
| 1.2.2.1. Bifosfonatos administrados por vía oral.....                                     | 13            |
| 1.2.2.2. Bifosfonatos administrados por vía intravenosa.....                              | 13            |
| 1.3. Farmacocinética de los bifosfonatos.....   | 14            |
| 1.4. Mecanismo de acción de los bifosfonatos.....   | 20            |

|   |    |
|---|----|
| 1.4.1. Mecanismo de acción de los bifosfonatos no aminados.....   | 22 |
| 1.4.2. Mecanismo de acción de los bifosfonatos aminados....   | 23 |
| 1.5. Indicaciones terapéuticas de los bifosfonatos.....   | 27 |
| 2. OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A LA TERAPIA CON BIFOSFONATOS.....   | 34 |
| 2.1. Características de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.....   | 37 |
| 2.2. Patogénesis de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.....   | 47 |
| 2.3. Riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.....  | 58 |
| 2.3.1. Factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.....  | 60 |
| 2.3.1.1. Factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, relacionados con la droga.....             | 61 |
| 2.3.1.2. Factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, relacionados con los aspectos locales..... | 67 |
| 2.3.1.3. Factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos,  |    |

|  |    |
|--|----|
| relacionados con los aspectos demográficos y sistémicos.....   | 71 |
| 2.3.1.4. Factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, relacionados con los aspectos genéticos.....  | 76 |
| 2.3.2. Evaluación del riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, mediante la medición del telopéptido carboxilo terminal (CTX) en el suero.....                                     | 78 |
| 2.4. Estrategias de tratamiento para los pacientes en riesgo o que han desarrollado osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.....   | 85 |
| 2.4.1. Estrategias de tratamiento dirigidas a prevenir el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares, para los pacientes que van a iniciar terapia con bifosfonatos.....  | 87 |
| 2.4.2. Estrategias de tratamiento para los pacientes en riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral y que se encuentran asintomáticos.....        | 90 |
| 2.4.3. Estrategias de tratamiento para los pacientes en riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa y que se encuentran asintomáticos..... | 93 |

|  |     |
|--|-----|
| 2.4.4. Estrategias de tratamiento para los pacientes que han desarrollado osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos..... | 96  |
| 3. EFECTO DE LA TERAPIA CON BIFOSFONATOS EN EL TRATAMIENTO CON IMPLANTES DENTALES OSEOINTEGRADOS.....  | 112 |
| 3.1. Efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, en el tratamiento con implantes dentales oseointegrados.....                  | 114 |
| 3.1.1. Efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, previo al tratamiento con implantes dentales oseointegrados.....            | 115 |
| 3.1.2. Efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, posterior al tratamiento con implantes dentales oseointegrados.....         | 127 |
| 3.2. Efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, en el tratamiento con implantes dentales oseointegrados.....           | 131 |
| 3.2.1. Efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, previo al tratamiento con implantes dentales oseointegrados.....     | 131 |
| 3.2.2. Efecto de la terapia con bifosfonatos administrados   |     |

|  |            |
|--|------------|
| por vía intravenosa, posterior al tratamiento con implantes dentales oseointegrados.....                               | 140        |
| 3.3. Efecto de los bifosfonatos aplicados de forma tópica en el tratamiento con implantes dentales oseointegrados..... | 145        |
| <b>III. DISCUSIÓN.....</b>   | <b>154</b> |
| <b>IV. CONCLUSIONES.....</b>   | <b>165</b> |
| <b>V. REFERENCIAS.....</b>   | <b>170</b> |

## LISTA DE GRÁFICOS

|            |  | <u>Página</u> |
|------------|--|---------------|
| Gráfico 1  | Estructura química del pirofosfato y los bifosfonatos. <i>Tomado de Fleisch, 1998.....</i>   | 4             |
| Gráfico 2  | Etidronato. <i>Tomado de Fleisch, 1998.....</i>  | 7             |
| Gráfico 3  | Clodronato. <i>Tomado de Fleisch, 1998.....</i>  | 7             |
| Gráfico 4  | Tiludronato. <i>Tomado de Fleisch, 1998.....</i>   | 8             |
| Gráfico 5  | Pamidronato. <i>Tomado de Fleisch, 1998.....</i>   | 9             |
| Gráfico 6  | Alendronato. <i>Tomado de Fleisch, 1998.....</i>   | 10            |
| Gráfico 7  | Ibandronato. <i>Tomado de Fleisch, 1998.....</i>   | 11            |
| Gráfico 8  | Risedronato. <i>Tomado de Fleisch, 1998.....</i>   | 11            |
| Gráfico 9  | Zoledronato. <i>Tomado de Fleisch, 1998.....</i>   | 12            |
| Gráfico 10 | Los osteoclastos ingieren los bifosfonatos, contenidos en el tejido óseo, durante la resorción ósea lo cual causa la muerte de estas células (apoptosis). <i>Tomado de Marx, 2007.....</i>   | 19            |
| Gráfico 11 | El mecanismo mediante el cual la enzima aminoacil-tRNA sintetasa cataliza la formación de los metabolitos de bifosfonato tipo AppCp. Un aminoácido se condensa con ATP (Appp) para formar un aminoaciladenilato (aminoácido-AMP), liberando pirofosfato (PPi) en una reacción reversible (I). Después, el aminoaciladenilato se condensa con una molécula de tRNA para formar aminoacil-tRNA (reacción II). Como los bifosfonatos (pCp) se asemejan a la estructura del pirofosfato, la reacción inversa de (I) puede ocurrir con pCp en lugar de PPi, para formar un análogo de ATP (AppCp) que contiene el bifosfonato. <i>Tomado de Rogers et al., 2000..</i> | 22            |

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Gráfico 12 | Representación esquemática de la vía del mevalonato, en la que interfieren los bifosfonatos aminados y, de esta forma, se altera el citoesqueleto de los osteoclastos. <i>Tomado de Lozano-Tonkin, 2008.....</i>   | 25 |
| Gráfico 13 | La estructura de los grupos isoprenoides hidrofóbicos unidos a un residuo de cisteína de una proteína prenilada. <i>Tomado de Rogers et al., 2000.....</i>   | 26 |
| Gráfico 14 | Las proteínas preniladas (especialmente geranylgeraniladas) se requieren para la formación y función de los osteoclastos. La toma celular de bifosfonatos aminados (BP) por los osteoclastos provoca la inhibición de la vía del mevalonato y la pérdida de las proteínas preniladas, lo que causa la pérdida de la función del osteoclasto y la muerte celular por apoptosis. <i>Tomado de Rogers et al., 2000.....</i> | 26 |
| Gráfico 15 | Presentación clínica típica: a) alvéolos sin cicatrizar posterior a una exodoncia con tejido óseo expuesto en el fondo del alvéolo vacío. b) Área de hueso necrótico rodeado de tejido blando retraído e infectado después de 4 meses de la extracción de múltiples dientes en la mandíbula. <i>Tomado de Dannemann et al., 2007.....</i>  | 38 |
| Gráfico 16 | Vista radiográfica de la osteonecrosis asociada a la terapia con bifosfonatos de la mandíbula. <i>Tomado de Marx, 2007.....</i>  | 41 |
| Gráfico 17 | Vista radiográfica de la osteomielitis bacteriana de la mandíbula. <i>Tomado de Marx, 2007.....</i>  | 42 |
| Gráfico 18 | Vista radiográfica de la osteoradionecrosis de la mandíbula. <i>Tomado de Marx, 2007.....</i>  | 43 |
| Gráfico 19 | Las colonias bacterianas ( <i>Actinomyces</i> ) que crecen en la superficie ósea en una osteomielitis bacteriana. <i>Tomado de Marx,</i>   |    |

|            |   |    |
|------------|---|----|
|            | 2007.....   | 44 |
| Gráfico 20 | Las colonias bacterianas ( <i>Actinomyces</i> ) que crecen en la superficie ósea en una osteonecrosis asociada a la terapia con bifosfonatos. Tomado de Marx, 2007.....   | 44 |
| Gráfico 21 | Mecanismos hipotéticos de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos. Los bifosfonatos inducen la apoptosis de los osteoclastos e inhiben la resorción ósea y por consiguiente la remodelación ósea. El tratamiento con los bifosfonatos también inhibe la remoción del tejido óseo necrótico inflamatorio por parte de los osteoclastos, lo cual lleva a un retardo en la cicatrización de las heridas y un incremento de las oportunidades de infección por bacterias de la cavidad bucal. El tejido óseo afectado con osteonecrosis asociada a la terapia con bifosfonatos tiene muy pocos osteocitos en las lagunas. Los bifosfonatos pueden incrementar el número de osteocitos muertos en las lagunas y causar la progresión de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos. Los bifosfonatos pueden incrementar la formación de la biopelícula en la superficie dentaria al promocionar la proliferación y la adherencia de las bacterias de la cavidad bucal, lo cual pudiera ser la razón que la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos sólo se desarrolle en los huesos maxilares. Los bifosfonatos pueden retardar la cicatrización de las heridas al inhibir la angiogénesis. Los bifosfonatos pueden causar la obstrucción de los vasos sanguíneos intraóseos y la necrosis de los osteocitos alrededor de estos vasos sanguíneos. Los bifosfonatos inhiben la migración y la proliferación de las células epiteliales bucales y causan un retardo en el cierre del alveolo que queda abierto, de este modo se incrementa el riesgo de infección |    |

por bacterias de la cavidad bucal. La acumulación de los bifosfonatos hace que el hueso alveolar se torne esclerótico y así la exodoncia es más difícil y traumática, dejando heridas más graves que en consecuencia requerirán un período de cicatrización mayor. La función inmunológica se ve afectada en pacientes mayores y en pacientes con cáncer que son tratados con drogas antineoplásicas y esteroides. La infección se puede incrementar en estos pacientes. *Tomado de Yoneda et al., 2010.....*

|            |   |     |
|------------|---|-----|
|            |   | 51  |
| Gráfico 22 | Zonas de exodoncias previas sin cicatrizar, con hueso alveolar expuesto. <i>Tomado de Ruggiero et al., 2006.....</i>  | 69  |
| Gráfico 23 | Tejido óseo expuesto en un paciente sometido a tratamiento durante 5 años con Fosamax®. CTX = 64 pg/mL. <i>Tomado de Marx, 2007.....</i>  | 98  |
| Gráfico 24 | Desbridamiento local de un secuestro óseo que se separó del hueso sano, después de 6 meses de interrumpir el tratamiento con Fosamax®. CTX = 212 pg/mL. <i>Tomado de Marx, 2007.....</i>  | 98  |
| Gráfico 25 | Tejido óseo necrótico expuesto entre 14 y 15i. <i>Tomado de Shin et al., 2010.....</i>  | 117 |
| Gráfico 26 | La resorción ósea es marcada entre 15i y 16i con fragmentos de tejido óseo residual interno aislados. <i>Tomado de Shin et al., 2010.....</i>   | 117 |
| Gráfico 27 | Osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, desarrollada de forma espontánea alrededor de un implante dental, en un hombre de 65 años de edad con mieloma múltiple. Los implantes dentales fueron colocados 58 meses antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos administrados por vía intravenosa. A) |     |

|            |  |     |
|------------|--|-----|
|            | Radiografía de los implantes dentales ubicados en la porción posterior derecha de la mandíbula antes de iniciar la terapia con bifosfonatos. B) Radiografía de la misma zona 33 meses después de comenzar la terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, donde se demuestra un secuestro óseo adjunto a la porción mesial del implante dental más anterior. <i>Tomado de Lazarovici et al., 2010</i> .....   | 141 |
| Gráfico 28 | Osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, desarrollada de forma espontánea en un hombre de 60 años de edad, 17 meses después de la colocación de implantes dentales oseointegrados. El paciente inició terapia con zoledronado por vía intravenosa para el tratamiento del mieloma múltiple, al mismo tiempo que se le colocaron los implantes dentales oseointegrados. A) Área de tejido óseo necrótico expuesto que involucra el reborde alveolar del maxilar alrededor de los implantes dentales oseointegrados. B) Los implantes dentales fueron removidos debido a que el paciente no respondió al tratamiento no quirúrgico. Nótese el hueso necrótico integrado con los implantes dentales. <i>Tomado de Lazarovici et al., 2010</i> . | 142 |
| Gráfico 29 | Esquema simplificado del sistema experimental: el implante de titanio (Ti) se recubre con una capa fina de hidroxiapatita (HA). Las moléculas de bifosfonato (estrellas) inicialmente cargadas en la cubierta de hidroxiapatita se liberan lentamente, difunden en el hueso trabecular periimplantar (Tb) e influyen en el remodelado local. La concentración de bifosfonato y la densidad ósea serán funciones de la distancia x desde la cubierta del implante. <i>Tomado de Stadelmann et al., 2009</i> .....   | 148 |

## LISTA DE TABLAS

|          |  | <u>Página</u> |
|----------|--|---------------|
| Tabla I  | Potencia relativa de los bifosfonatos. <i>Tomado de Bourgeois, 2009</i> .....  | 62            |
| Tabla II | Valoración del riesgo de laboratorio, para pacientes que están en tratamiento con bifosfonatos por vía oral. <i>Tomado de Marx, 2007</i> ..... | 81            |

## RESUMEN

Los bifosfonatos son un conjunto de drogas, cuya acción farmacológica está dirigida a inhibir los osteoclastos. Están indicados para el tratamiento de la osteoporosis y otras osteopatías con alteración del metabolismo óseo. No obstante, se ha observado que una de las complicaciones de la terapia con bifosfonatos es la osteonecrosis de los maxilares de forma espontánea o relacionada a tratamientos quirúrgicos, como exodoncias o colocación de implantes dentales oseointegrados. Existe controversia sobre la conveniencia de la colocación de implantes dentales oseointegrados en estos pacientes, se describen con frecuencia casos de falla por la osteonecrosis, pero también algunos casos exitosos. Se requiere un análisis de riesgo exhaustivo que abarque el tipo de bifosfonato, su vía de administración y la duración de la terapia, así como, los aspectos locales, demográficos, sistémicos y genéticos que pudieran contribuir a desencadenar el establecimiento de esta condición adversa. Se necesitaría que el especialista en odontología restauradora, que planifica una rehabilitación implantosoportada en estos pacientes, tuviera a su disposición protocolos a seguir para evitar la osteonecrosis de los maxilares y tener éxito en el tratamiento protésico. La mayoría de los estudios presentan resultados no concluyentes que generan controversia y la necesidad de seguir investigando en esta área.

## **I. INTRODUCCIÓN**

En la actualidad, la odontología restauradora presenta un reto al momento de planificar el tratamiento a pacientes en terapia con bifosfonatos, sobre todo cuando se tienen que indicar tratamientos quirúrgicos, tales como cirugías periodontales, exodoncias y colocación de implantes dentales oseointegrados, para la rehabilitación protésica de los mismos, por el riesgo a desarrollar osteonecrosis de los maxilares.

Los bifosfonatos son análogos sintéticos no biodegradables de los pirofosfatos endógenos, que fueron sintetizados, en un principio, para ser utilizados como agentes antiagregantes en procesos químicos industriales. Posteriormente, se comenzó a investigar sobre el uso de los bifosfonatos en la industria farmacéutica, debido a su predilección por el tejido óseo y su habilidad para inhibir la resorción del mismo.

Inicialmente, los bifosfonatos se indicaron para tratar la enfermedad de Paget y la hipercalcemia maligna, pero gracias al potencial de los mismos como inhibidores de los osteoclastos, se consideraron como la terapia de primera opción de las osteopatías con alteraciones en el metabolismo óseo, tales

como, la osteoporosis postmenopáusica y el tratamiento de patologías neoplásicas, como cáncer de próstata y de mama con metástasis en el tejido óseo.

No obstante, a pesar de los múltiples beneficios de los bifosfonatos y de su amplia indicación, tal como se dijo anteriormente, estos se han asociado con el riesgo de desarrollar una condición adversa conocida como la osteonecrosis de los maxilares, en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos en el maxilar y la mandíbula.

Si entre las opciones de tratamiento se decide rehabilitar con prótesis implantosoportada a estos pacientes, será necesario realizar un procedimiento quirúrgico, para la colocación de los implantes dentales oseointegrados. En ese caso hay que tener en cuenta que el riesgo será variable y dependerá de múltiples factores.

Ante la complejidad de la situación, surgen dudas y controversias sobre la posibilidad que se desarrolle la osteonecrosis de los maxilares. Esto requiere una valoración del riesgo y una toma de decisiones que favorezca lograr el éxito del tratamiento con prótesis implantosoportada.

Por todo lo anterior, el objetivo general de este trabajo especial de grado es describir, con base en las características, la patogénesis y los factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, las estrategias para el manejo de los pacientes en terapia con estos medicamentos, cuando la prótesis implantosoportada es una alternativa de tratamiento.

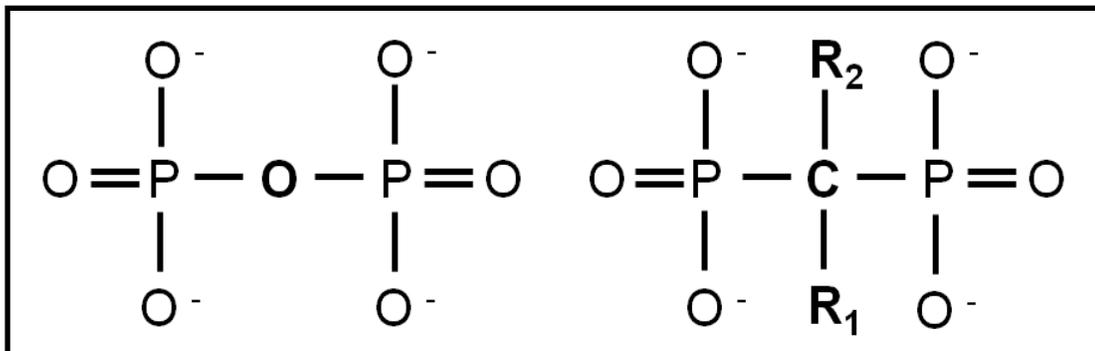
## II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

### 1. LOS BIFOSFONATOS

#### 1.1. Definición de los bifosfonatos

Los bifosfonatos, llamados erróneamente difosfonatos en el pasado,<sup>(1,2)</sup> son análogos sintéticos no biodegradables de los pirofosfatos (PPi) endógenos que existen de forma natural,<sup>(1,3-10)</sup> en donde un átomo de carbono geminal reemplaza el átomo central de oxígeno. Esta sustitución le confiere a estos compuestos una gran estabilidad química y una resistencia a la hidrólisis.<sup>(1-3,6,8,11-17)</sup>

La fracción fosfato-carbono-fosfato (P-C-P) es la responsable de la alta afinidad de los bifosfonatos por el tejido óseo y permite la unión de dos cadenas laterales adicionales de estructura variable,  $R_1$  y  $R_2$ , que formarán diferentes compuestos según sea la modificación.<sup>(1-3,5,7,11,16-19)</sup> (Gráfico 1)



**Gráfico 1.** Estructura química del pirofosfato y los bifosfonatos. *Tomado de Fleisch, 1998.*

La cadena  $R_1$ , usualmente, contiene una fracción de hidroxilo (OH), que en conjunto con la cadena P-C-P, le va a proporcionar una gran afinidad por los cristales de calcio del tejido óseo.<sup>(3,6,7,14,18,20,21)</sup> Esto va a permitir una rápida y eficiente fijación de los bifosfonatos a ese tejido.<sup>(11,22)</sup> La estructura y la conformación tridimensional de la cadena  $R_2$  determinarán la actividad biológica de la molécula de bifosfonato. La capacidad de los distintos tipos de bifosfonatos para inhibir la resorción ósea dependerá de la adición de diferentes grupos funcionales a esta cadena  $R_2$ .<sup>(3,6,7,11,18,22,23)</sup>

En sí, todos los bifosfonatos van a presentar una gran estabilidad química gracias a la sustitución del átomo de oxígeno por el átomo de carbono geminal.<sup>(1-3,6,8,11-17)</sup> La afinidad de los bifosfonatos por el tejido óseo<sup>(3,6,7,14,18,20,21)</sup> y la habilidad para inhibir la resorción ósea va a depender de las modificaciones en sus cadenas laterales,  $R_1$  y  $R_2$ .<sup>(3,6,7,11,18,22,23)</sup>

## **1.2. Clasificación de los bifosfonatos**

Los bifosfonatos, como grupo, comprenden una gran variedad de medicamentos, que gracias a sus características particulares permiten clasificarlos de acuerdo a diferentes criterios. Así tenemos que, estos se van a clasificar según su

estructura química<sup>(3,6,7,11,18,22,23)</sup> y según su vía de administración sistémica.<sup>(6,7,22,24-29)</sup>

### 1.2.1. Clasificación de los bifosfonatos según su estructura química

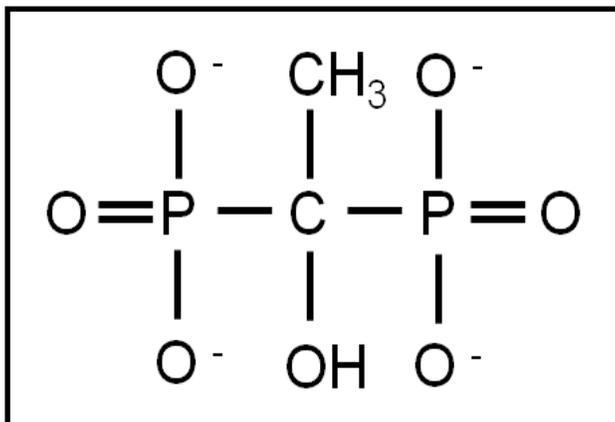
Las cadenas laterales,  $R_1$  y  $R_2$ , de los bifosfonatos tienen diferentes composiciones. Como se dijo anteriormente, esto va a influir sobre su habilidad para fijarse al tejido óseo y sus propiedades para inhibir la resorción ósea.<sup>(21)</sup> En este sentido, la adición de un grupo nitrogenado en la cadena lateral  $R_2$ , va a permitir subdividir los bifosfonatos en no aminados y aminados.<sup>(1,6,7,13,17-22,24,27-30)</sup>

#### 1.2.1.1. Bifosfonatos no aminados

El grupo de bifosfonatos no aminados o de primera generación está compuesto por el etidronato, el clodronato y el tiludronato.<sup>(1,6,7,13,17-22,24,27-30)</sup>

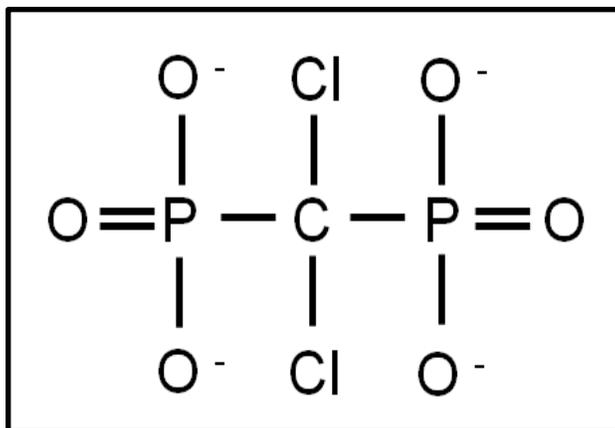
El etidronato (Didronel<sup>®</sup>; Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OH) tiene una cadena  $R_2$  compuesta por un grupo alquilo corto.<sup>(1,13,17-19,22,24,28)</sup> (Gráfico 2) Este bifosfonato tiene la menor potencia de todos los bifosfonatos conocidos y se utiliza como punto de comparación

para describir la potencia de todos los demás.<sup>(6,19,22,24,27,28)</sup>



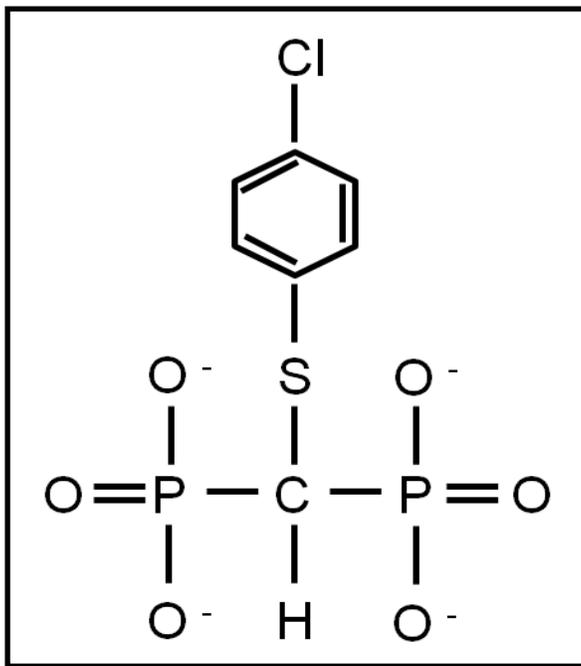
**Gráfico 2.** Etidronato. Tomado de Fleisch, 1998.

El clodronato (Bonefos<sup>®</sup>; Anthra Pharmaceuticals, Princeton, NJ) tiene una cadena R<sub>2</sub> compuesta por un átomo de cloro. Adicionalmente, este compuesto presenta una modificación en la constitución de su cadena R<sub>1</sub>, donde otro átomo de cloro sustituye al grupo OH.<sup>(1,13,18-20,24)</sup> (Gráfico 3) Este bifosfonato tiene una potencia diez veces mayor que el etidronato.<sup>(1,6,24,27)</sup>



**Gráfico 3.** Clodronato. Tomado de Fleisch, 1998.

El tiludronato (Skelid<sup>®</sup>; Sanofi-Synthe Lab, Inc., New York, NY) tiene una cadena R<sub>2</sub> compuesta por un grupo fenil cloro unido al carbono geminal por medio de un enlace tiometileno. Además, presenta una modificación de la cadena R<sub>1</sub>, donde un átomo de hidrogeno sustituye al grupo OH.<sup>(1,7,13,17-19,22,24,27-29)</sup> (Gráfico 4) Al igual que el clodronato, este bifosfonato tiene una potencia diez veces mayor que el etidronato.<sup>(1,22,24,27)</sup>



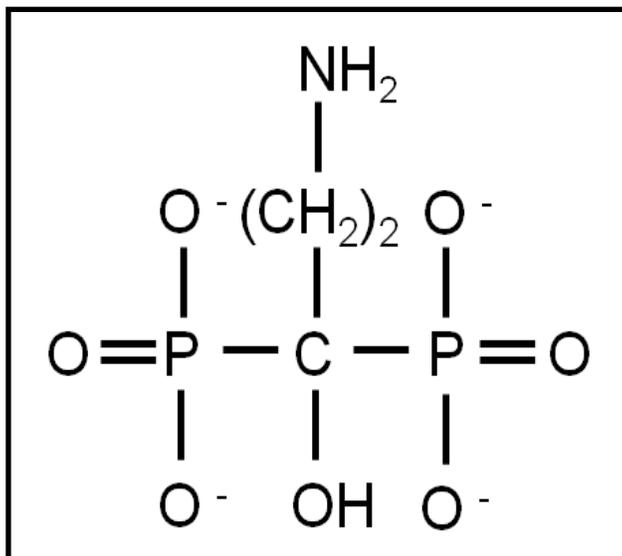
**Gráfico 4.** Tiludronato. Tomado de Fleisch, 1998.

Los bifosfonatos no aminados presentan una estructura química simple sin grandes modificaciones de sus cadenas laterales. Esto permite que a pesar de estas modificaciones, todavía conserven un parecido con la estructura original del pirofosfato.<sup>(1,6,7,13,17-22,24,27-30)</sup>

### 1.2.1.2. Bifosfonatos aminados

El grupo de bifosfonatos aminados está constituido por el pamidronato, el alendronato y el ibandronato,<sup>(1,7,13,17-19,20,22,24,27-29)</sup> conocidos como bifosfonatos de segunda generación<sup>(6,19,22)</sup> y por el risedronato y el zoledronato<sup>(1,7,13,17-20,22,24,27-29)</sup> que son conocidos como bifosfonatos de tercera generación.<sup>(6,19,22)</sup>

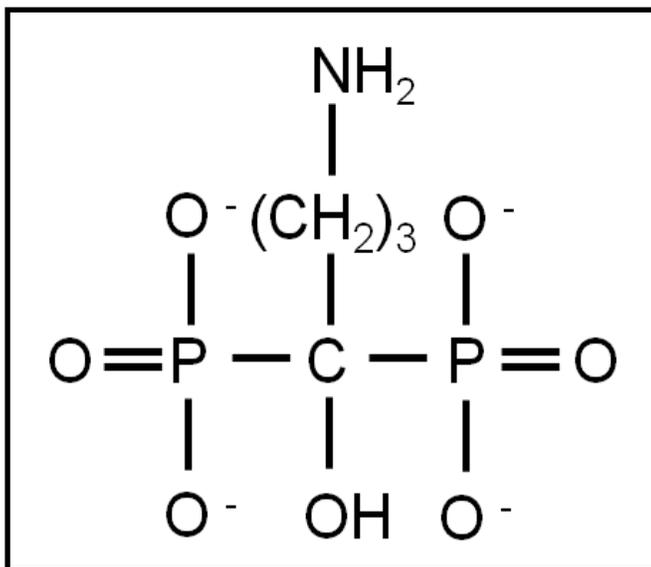
El pamidronato (Aredia<sup>®</sup>; Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, NJ) tiene un cadena R<sub>2</sub> compuesta por un grupo amino-alquilo de dos carbonos, en la cual el grupo amino se encuentra al final de la misma.<sup>(1,6,13,17-19,22,24,28)</sup> (Gráfico 5) Este bifosfonato tiene una potencia cien veces mayor que el etidronato.<sup>(1,22,24)</sup>



**Gráfico 5.** Pamidronato.  
*Tomado de Fleisch, 1998.*

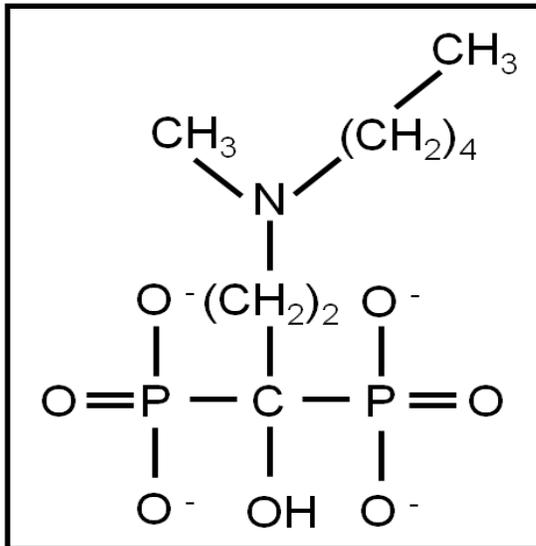
El alendronato (Fosamax<sup>®</sup>; Merck and Company, Inc., West

Point, NY), al igual que el pamidronato, tiene una cadena R<sub>2</sub> compuesta por un grupo amino-alquilo, en la cual el grupo amino va a estar ubicado al final de la misma, con la diferencia que esta cadena estará compuesta por tres carbonos, en vez de dos.<sup>(1,6,13,17-19,22,24,28)</sup> (Gráfico 6) Este bifosfonato tiene una potencia entre cien y un mil veces mayor que el etidronato.<sup>(1,22,24,28)</sup>



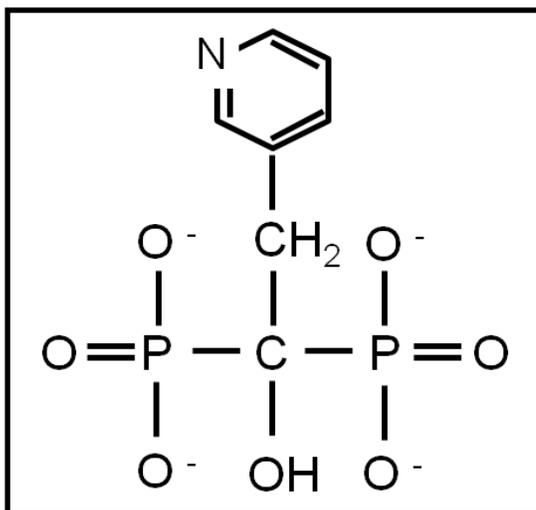
**Gráfico 6.** Alendronato.  
Tomado de Fleisch, 1998.

El ibandronato (Bondronat<sup>®</sup>; Hoffmann - La Roche, Inc., Nutley, NJ, Bonviva<sup>®</sup>; Roche Pharmaceuticals, Reinach, Switzerland) tiene una cadena R<sub>2</sub> compuesta por grupos metilo y pentilo unidos al grupo amino primario.<sup>(1,6,13,17-19,22,24,28)</sup> (Gráfico 7) Este bifosfonato tiene una potencia entre un mil y diez mil veces mayor que el etidronato.<sup>(1,22,24,28)</sup>



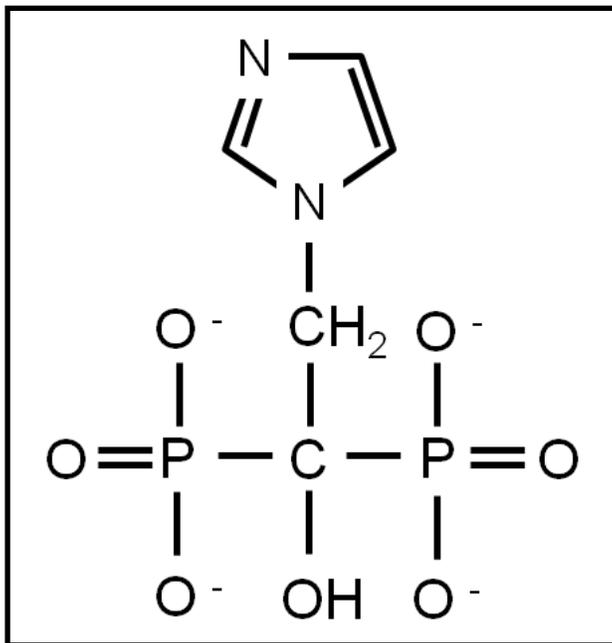
**Gráfico 7.** Ibandronato. Tomado de Fleisch, 1998.

El risedronato (Actonel<sup>®</sup>; Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OH) tiene una cadena R<sub>2</sub> compuesta por un átomo de nitrógeno terciario dentro de un anillo 3-piridilo.<sup>(1,6,13,17-19,22,24,28)</sup> (Gráfico 8) Este bifosfonato, al igual que el ibandronato, tiene una potencia entre un mil y diez mil veces mayor que el etidronato.<sup>(1,22,24,28)</sup>



**Gráfico 8.** Risedronato. Tomado de Fleisch, 1998.

El zoledronato (Zometa<sup>®</sup>; Novartis Pharmaceuticals Corp, Basel, Switzerland) tiene una cadena R<sub>2</sub> compuesta por dos átomos de nitrógeno terciario dentro de un anillo imidazol.<sup>(1,6,13,17-19,22,24,28)</sup> (Gráfico 9) Debido a su constitución química, este bifosfonato es el que tiene más potencia entre todos, más de diez mil veces mayor que el etidronato.<sup>(1,22,24,28)</sup>



**Gráfico 9.** Zoledronato. Tomado de Fleisch, 1998.

Como podemos observar, los bifosfonatos aminados presentan una estructura química más compleja en comparación con los bifosfonatos no aminados. Estos últimos tienen una menor potencia para inhibir la resorción ósea por la ausencia del nitrógeno en su constitución.<sup>(1,6,7,13,17-22,24,27-30)</sup> Así, la finalidad de agregar el grupo amino a la cadena R<sub>2</sub> de los bifosfonatos es

la de aumentar la potencia para inhibir la resorción ósea de los mismos, aunque también se logre aumentar su toxicidad.<sup>(1,5,21,22,28)</sup>

1.2.2. Clasificación de los bifosfonatos según su vía de administración sistémica

1.2.2.1. Bifosfonatos administrados por vía oral

Los bifosfonatos administrados por vía oral, por lo general, se indican en el tratamiento de enfermedades que no necesitan una alta concentración de la droga. Esta vía de administración produce una absorción de los bifosfonatos en el intestino delgado, de entre un 1% y un 10%, cantidad de la droga que estará disponible para ser fijada en el tejido óseo.<sup>(27,28)</sup>

Entre los bifosfonatos administrados por vía oral encontramos: el etidronato, el clodronato, el tiludronato, el alendronato, el ibandronato y el risedronato.<sup>(6,7,22,24-29)</sup> Cada uno de estos bifosfonatos tendrá diferentes dosificaciones que dependerán de su potencia y las diferentes necesidades terapéuticas.<sup>(6,28)</sup>

1.2.2.2. Bifosfonatos administrados por vía intravenosa

Los bifosfonatos administrados por vía intravenosa están

indicados para el tratamiento de enfermedades que requieren una alta concentración de estas drogas. Esta vía de administración va a permitir que la droga pase directamente al torrente sanguíneo, en donde a diferencia de la vía de administración oral, tendrá un 100% de la misma disponible para ser fijada por el tejido óseo.<sup>(13,14,28,31,32)</sup>

Este grupo va a estar constituido por: el clodronato y el ibandronato, los cuales vienen en presentaciones para ser administrados tanto por vía oral como por vía intravenosa; el pamidronato y el zoledronato sólo se presentan para su administración por vía intravenosa.<sup>(6,7,22,24-29)</sup>

Al igual que la vía oral, los bifosfonatos administrados por vía intravenosa tienen diferentes dosificaciones, en infusiones en suero salino o glucosado, que dependerán de sus indicaciones terapéuticas.<sup>(6,28)</sup>

### **1.3. Farmacocinética de los bifosfonatos**

Los bifosfonatos son un grupo de drogas único que, como familia, se caracterizan por presentar una farmacocinética similar.<sup>(31)</sup> Una vez que se encuentran en el torrente sanguíneo, se distribuyen en poco tiempo de manera equitativa entre todo el

tejido óseo y los riñones.<sup>(14)</sup> Independientemente de la vía de administración sistémica, la vida media de los bifosfonatos en la circulación varía en un rango entre 30 minutos a 2 horas, como máximo.<sup>(27,28,31)</sup>

Es importante destacar que a diferencia de otras drogas, los bifosfonatos no se metabolizan en el organismo, debido a la estabilidad de su enlace P-C-P ante el calor y diferentes agentes químicos, así como también, a su resistencia a la hidrólisis por parte de las enzimas encontradas en el cuerpo humano.<sup>(1)</sup> Aproximadamente, en el tejido óseo se fija de forma selectiva la mitad de la dosis absorbida,<sup>(13,14,28,31,32)</sup> mientras que el resto se excreta sin metabolizarse en la orina.<sup>(6,13,14,16,28,31-33)</sup>

Cuando los bifosfonatos se administran por vía intravenosa, estos van a entrar directamente al torrente sanguíneo. Por el contrario, los bifosfonatos que se administran por vía oral se absorben en el intestino delgado, aunque en muy poca cantidad, solamente, entre un 1% y un 10% de la droga va a estar disponible para llegar al tejido óseo.<sup>(27,28)</sup> El paso de la molécula de bifosfonato, desde el lumen gastrointestinal hacia el torrente sanguíneo, se dificulta por la poca liposolubilidad de esta molécula.<sup>(31)</sup> Su absorción se reduce mucho más, si se

consume algún tipo de comida en combinación con el bifosfonato.<sup>(6,14,15,28)</sup>

Una vez que los bifosfonatos se encuentran en la circulación sanguínea, su concentración disminuye rápidamente sin importar su potencia, esto hace imposible cuantificar la dosis absorbida. Sin embargo, debido a que el tejido óseo fija una gran parte de la droga disponible sistémicamente y que la única vía de eliminación es por excreción renal, se puede utilizar la medida de concentración de la droga en el tejido óseo o en la orina para realizar un estimado de la cantidad de la dosis absorbida, mediante marcadores específicos.<sup>(31)</sup>

La cantidad de esta droga en tejidos no calcificados disminuye de un 63%, a los 5 minutos de su administración, a un 5% en 1 hora. Mientras tanto, la concentración de la misma en el tejido óseo aumenta continuamente y alcanza su pico al mismo tiempo, esto sugiere que ocurre una redistribución de la droga entre los tejidos no calcificados y el tejido óseo. Así pues, los tejidos no calcificados están expuestos a los bifosfonatos sólo por un corto periodo, excepto en los riñones, donde también existe una alta concentración debido a que es el único órgano de eliminación.<sup>(31)</sup>

El tejido óseo continuamente está bajo un proceso de recambio o remodelado, mediante períodos de resorción y aposición ósea.<sup>(14)</sup> Los osteoclastos inician la resorción ósea en respuesta a la hormona paratiroidea, mediante la secreción de ácido clorhídrico, que va a desmineralizar la matriz ósea y desencadena la ruptura de sus componentes orgánicos por la enzima colagenasa. Posteriormente, esto va a producir señales que promueven la diferenciación de células madres en osteoblastos, que forman una matriz osteoide en la que quedan atrapados. Con el tiempo, estos osteoblastos se convierten en osteocitos maduros que calcifican esta matriz osteoide para formar tejido óseo maduro.<sup>(28)</sup>

Los bifosfonatos se unen, preferiblemente, al tejido óseo donde la tasa de recambio o remodelado es elevada, su distribución dentro del mismo no es homogénea.<sup>(6,14,31)</sup> Por un lado, hay que considerar que el hueso medular, que constituye un 20% de la masa ósea total, presenta una tasa de remodelado de un 80%. Por otro lado, el hueso cortical, que constituye un 80% de la masa ósea total, sólo cuenta con una tasa de remodelado de un 20%; de aquí la preferencia de los bifosfonatos por el hueso medular.<sup>(14)</sup>

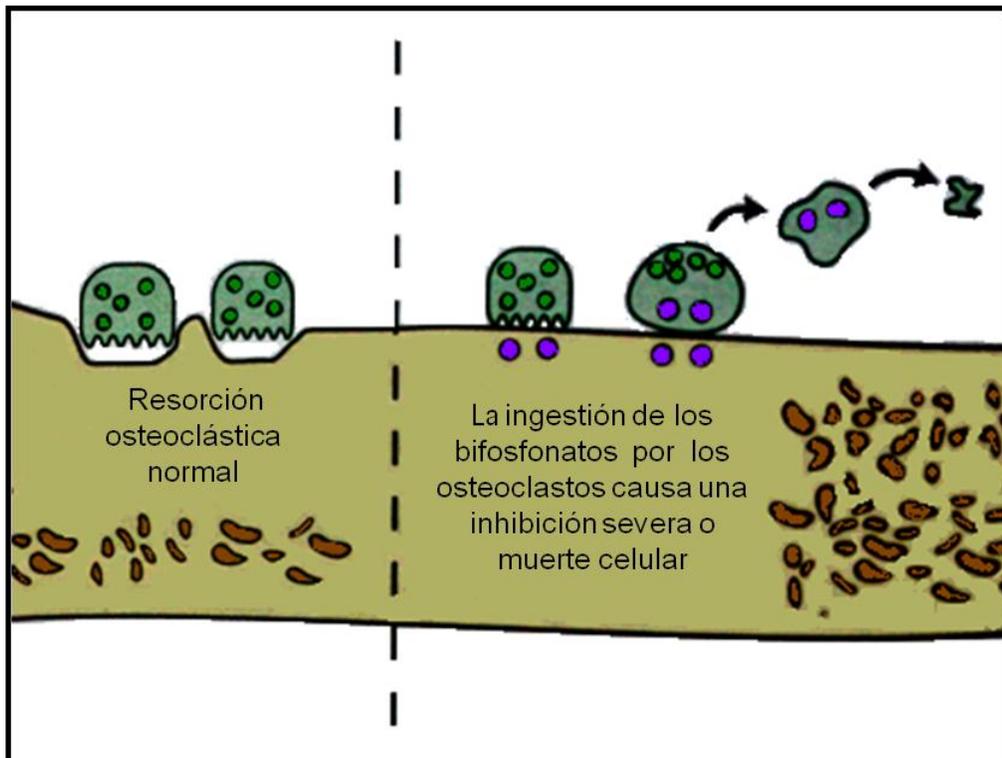
Esta preferencia en la localización de la droga, pareciera ser, que se debe a diferentes factores: 1) la alta afinidad de la hidroxiapatita en los sitios de resorción ósea,<sup>(16,31)</sup> 2) la alta concentración relativa de calcio que se libera en el tejido óseo debido a la acción de los osteoclastos, 3) el bajo pH de las zonas donde se produce resorción ósea<sup>(14)</sup> y 4) la mayor vascularidad y la proporción de las superficies óseas en relación al volumen, que de igual forma, son mayores en el hueso medular que en el cortical.<sup>(31)</sup>

Los osteoblastos, que se encuentran en las superficies de aposición ósea, van a fijar el calcio a la matriz osteoide, en donde una parte de este calcio va a estar libre y la otra va a estar quelada por los bifosfonatos. Esto va a permitir que, cuando la matriz osteoide se mineralice, la droga se ubique dentro del tejido óseo. En este proceso ocurrirá, esencialmente, una gran fijación de la droga en las superficies de aposición ósea, entre horas y días posteriores a la administración.<sup>(10,14)</sup>

Como los bifosfonatos no son metabolizables, la concentración que alcanzan en el tejido óseo puede permanecer durante mucho tiempo, aproximadamente 10 años.<sup>(10,27,32)</sup> En este período serán biológicamente inertes,<sup>(14)</sup> hasta que sean

liberados por los osteoclastos durante la fase de resorción de un nuevo ciclo de remodelado óseo. Esto permite que los bifosfonatos entren por endocitosis en las células osteoclasticas y provoquen la apoptosis de las mismas.<sup>(6,10,14,15,17,33)</sup>

(Gráfico 10)



**Gráfico 10.** Los osteoclastos ingieren los bifosfonatos, contenidos en el tejido óseo, durante la resorción ósea lo cual causa la muerte de estas células (apoptosis). Tomado de Marx, 2007.

En definitiva, independientemente de la vía de administración sistémica, los bifosfonatos se distribuyen entre el tejido óseo y los riñones,<sup>(6,13,14,16,28,31-33)</sup> sin metabolizarse.<sup>(1)</sup> Pareciera ser que, estas drogas tienen preferencia por los osteoclastos, debido a su acumulación en el tejido óseo y la

elevada actividad endocítica de estas células, lo cual permite que los bifosfonatos ejecuten su mecanismo de acción.<sup>(6,10,14,15,17,33)</sup>

#### **1.4. Mecanismo de acción de los bifosfonatos**

Los bifosfonatos se desarrollaron como sustitutos no hidrolizables de los pirofosfatos,<sup>(11,20)</sup> que aunque son inhibidores potentes del proceso de precipitación de los cristales de calcio, su función es limitada, debido a la rápida degradación enzimática que sufren estos compuestos en la mucosa gastrointestinal.<sup>(2,20)</sup>

Los bifosfonatos tienen especificidad por el tejido óseo debido a su gran afinidad de unión por el fosfato de calcio. Ellos se van a unir de forma sólida a la matriz ósea calcificada de la superficie del tejido óseo mediante, la quelación del fosfato de calcio en sitios de resorción activa. La unión de los bifosfonatos al fosfato de calcio inhibe la formación y agregación de los cristales de hidroxapatita, así como también disminuye la disolución de los mismos.<sup>(2)</sup>

La acción farmacológica fundamental de todos los bifosfonatos es inhibir la resorción ósea, debido a una

reducción en la función de los osteoclastos de forma directa o indirecta.<sup>(7,10,12,15,18,28,34-37)</sup> Estos van a inducir una serie de cambios intracelulares que llevarán a la apoptosis de estas células.<sup>(7,11,28,38)</sup> De esta forma, también, se reducirá la hipercalcemia,<sup>(7,10,12,15,18,28,34-37)</sup> que es beneficioso en el caso de algunos tumores.<sup>(28)</sup> Igualmente, los bifosfonatos pueden inhibir la síntesis del colesterol<sup>(26)</sup> y afectar a los precursores de los osteoclastos, para así evitar la formación de los mismos.<sup>(17,26)</sup>

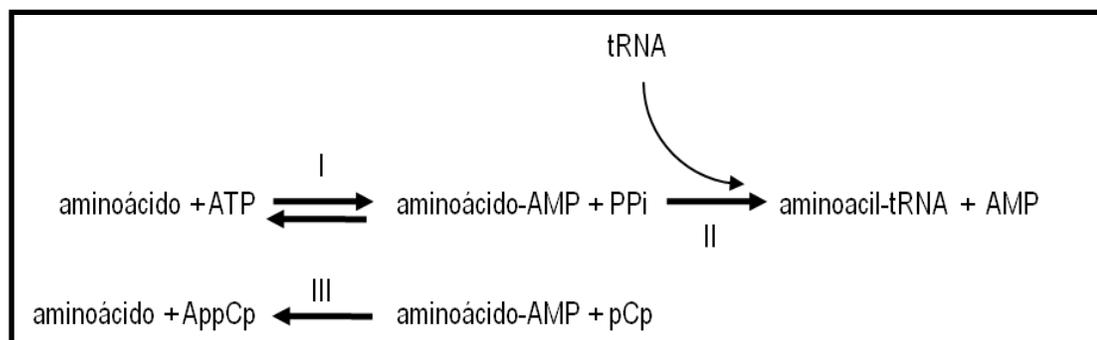
El mecanismo exacto mediante el cual estas drogas llevan a cabo sus acciones no está completamente claro,<sup>(12,17,18,20)</sup> debido a las dificultades para aislar y obtener cultivos del gran número de osteoclastos necesarios para realizar estudios *in vitro*.<sup>(17)</sup>

Es importante destacar que los bifosfonatos tienen como objetivo principal interferir con los procesos bioquímicos específicos de los osteoclastos.<sup>(6,20)</sup> Pero, van a presentar dos mecanismos de acción diferentes a nivel molecular, que dependerán de la presencia o no del grupo amino<sup>(6,9,17,20,37)</sup> y de la concentración que alcancen en el microambiente del tejido óseo.<sup>(17)</sup>

#### 1.4.1. Mecanismo de acción de los bifosfonatos no aminados

Una vez que los bifosfonatos no aminados entran a las células osteoclasticas se van a metabolizar en análogos no hidrolizables del adenosín trifosfato (ATP).<sup>(6,9,11,15,18,20,37,39)</sup> La acumulación intracelular de estos compuestos va a interferir la acción de las enzimas dependientes de ATP de los osteoclastos.<sup>(11,37)</sup>

Pareciera que se forma un análogo del ATP (AppCp), por la condensación del bifosfonato (pCp) con un aminoaciladenilato (amino ácido-AMP). Los bifosfonatos no aminados poseen cadenas R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> cortas, que va a hacer que se parezcan a la estructura original del pirofosfato.<sup>(11,17)</sup> (Gráfico 11)



**Gráfico 11.** El mecanismo mediante el cual la enzima aminoacil-tRNA sintetasa cataliza la formación de los metabolitos de bifosfonato tipo AppCp. Un aminoácido se condensa con ATP (Appp) para formar un aminoaciladenilato (aminoácido-AMP), liberando pirofosfato (PPI) en una reacción reversible (I). Después, el aminoaciladenilato se condensa con una molécula de tRNA para formar aminoacil-tRNA (reacción II). Como los bifosfonatos (pCp) se asemejan a la estructura del pirofosfato, la reacción inversa de (I) puede ocurrir con pCp en lugar de PPI, para formar un análogo de ATP (AppCp) que contiene el bifosfonato. *Tomado de Rogers et al., 2000.*

Los metabolitos AppCp se van a acumular en el citoplasma de las células. Debido a la naturaleza no hidrolizable de estos análogos del ATP, la acumulación de los mismos pareciera inhibir numerosas enzimas metabólicas y producen efectos adversos en la función y la supervivencia celular.<sup>(11,17)</sup>

A pesar de la confirmación que el AppCp es citotóxico y que los bifosfonatos no aminados actúan como drogas precursoras al convertirse en metabolitos activos, posterior a su inclusión intracelular por los osteoclastos; falta por demostrar de manera exacta como estos análogos del ATP logran interferir con el metabolismo celular.<sup>(11)</sup>

#### 1.4.2. Mecanismo de acción de los bifosfonatos aminados

A diferencia de los bifosfonatos no aminados, los bifosfonatos aminados no van a ser metabolizados, sino que van a inhibir de manera directa enzimas de la vía del mevalonato, en particular la farnesilpirofosfato sintetasa, una enzima que participa en la síntesis del colesterol.<sup>(6,11,15,17,19,20,28)</sup>

El colesterol es un lípido primordial que se va a utilizar como componente de la membrana celular y para la síntesis de metabolitos importantes. La formación del colesterol constituye

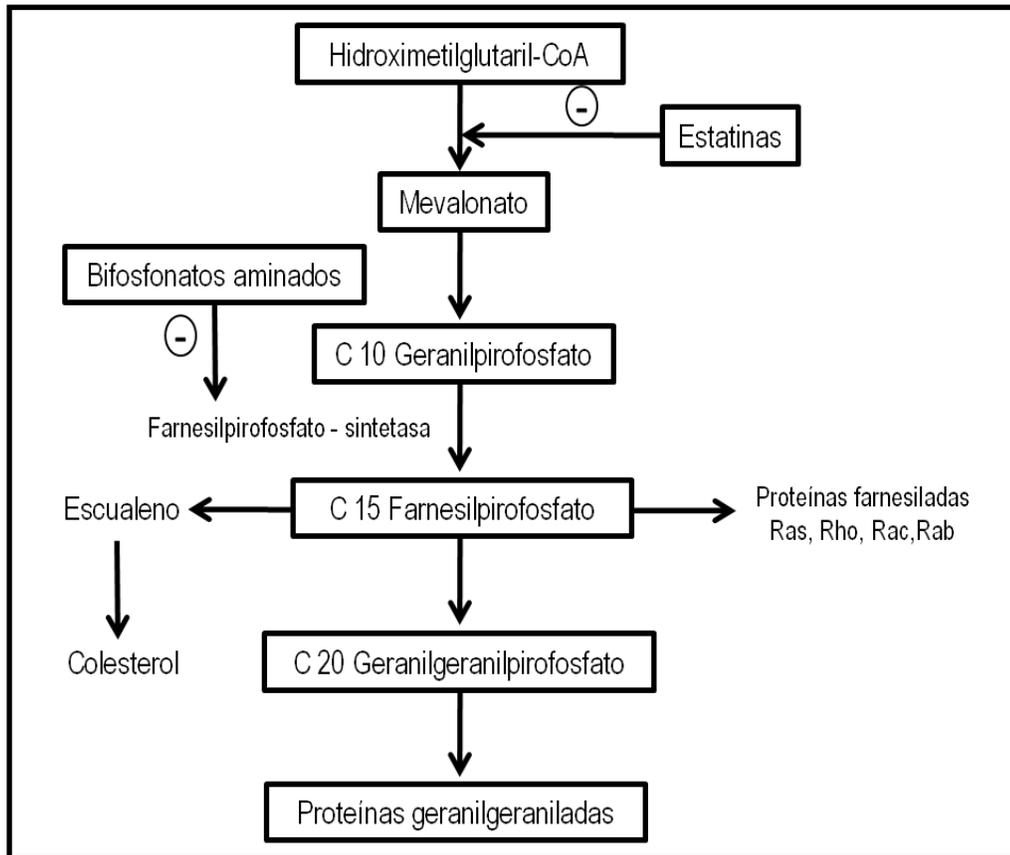
varias etapas, en donde la primera se considera que finaliza con la formación del mevalonato.<sup>(40-43)</sup>

La inhibición de la vía del mevalonato va a prevenir la biosíntesis de compuestos isoprenoides, el farnesilpirofosfato y el geranylgeranylpirofosfato. Estos compuestos son necesarios para la prenilación de proteínas del tipo Ras, Rho, Rab y Rac ligandos de GTP, las cuales son indispensables para la función del osteoclasto. La inhibición de la prenilación proteínica y la interrupción funcional de dichas proteínas reguladoras va a producir la pérdida de actividad de los osteoclastos y la inducción final de la apoptosis.<sup>(6,9,14,17,18,20,37,39,44,45)</sup> (Gráfico 12)

La prenilación consiste en la transferencia de un grupo lipídico farnesil o geranylgeranyl a un residuo de cisteína de la porción carboxilo terminal de una proteína. Esto va a dar origen a una proteína farnesilada o geranylgeranylada.<sup>(17)</sup> (Gráfico 13)

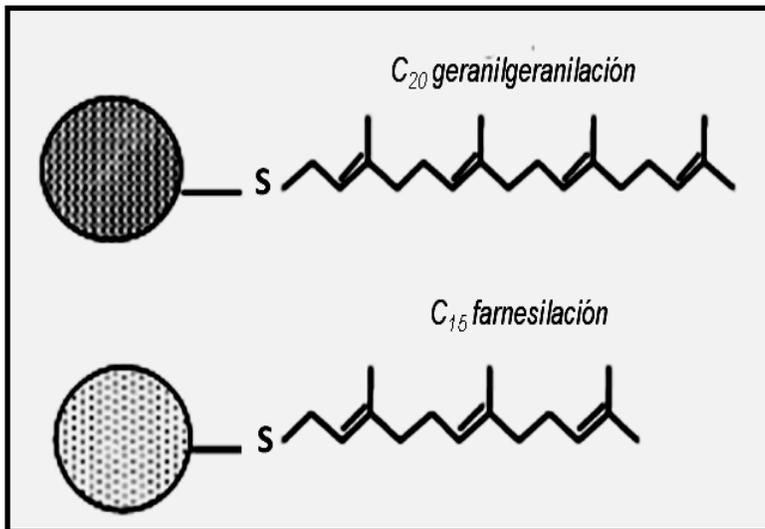
Hasta los momentos, las proteínas preniladas identificadas en general son enzimas de guanosín trifosfato (GTPasas), de las cuales, la mayoría son geranylgeranyladas. Éstas son proteínas de señalización que regulan una variedad de procesos celulares importantes para la función de los osteoclastos, entre los que

están el control de la morfología celular, la señalización de las integrinas, el ondulado de la membrana, el tráfico de los endosomas y la apoptosis.<sup>(9,11,14,17,18,28,45)</sup> (Gráfico 14)

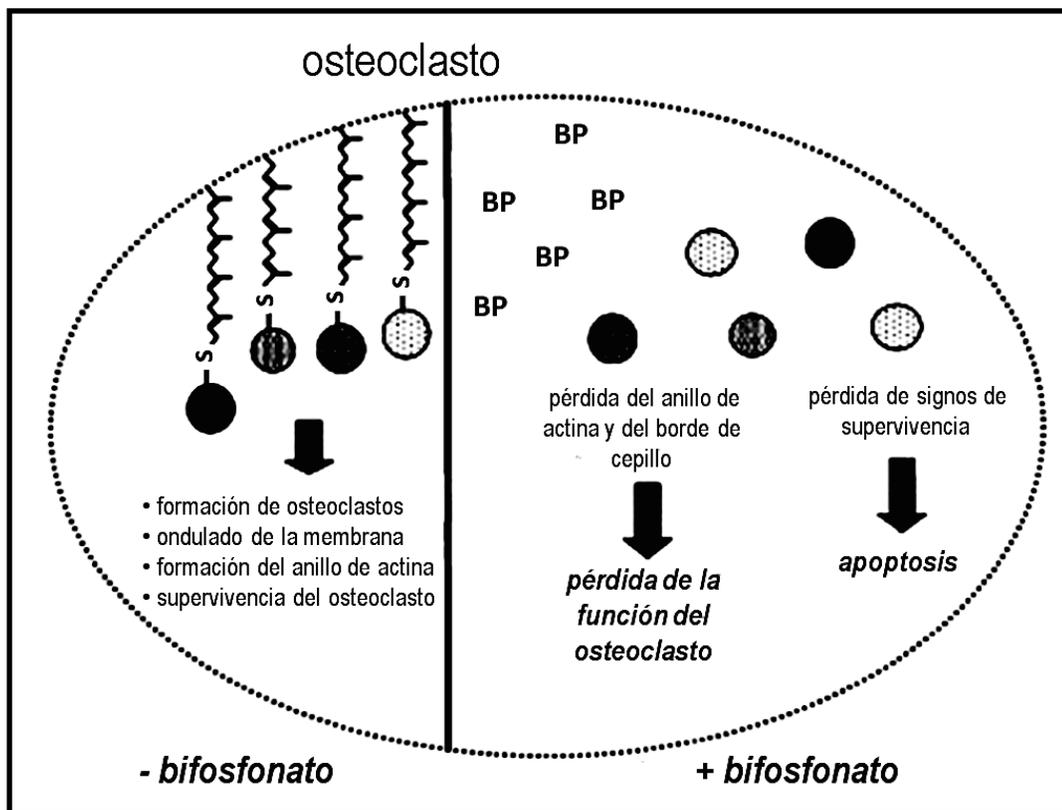


**Gráfico 12.** Representación esquemática de la vía del mevalonato, en la que interfieren los bifosfonatos aminados y, de esta forma, se altera el citoesqueleto de los osteoclastos. *Tomado de Lozano-Tonkin, 2008.*

La prenilación es un requerimiento necesario para el funcionamiento correcto de estas proteínas, debido a que el grupo lipídico prenilo sirve para anclarlas a la membrana celular y también pueden participar en las interacciones entre proteínas.<sup>(11,17)</sup>



**Gráfico 13.** La estructura de los grupos isoprenoides hidrofóbicos unidos a un residuo de cisteína de una proteína prenilada. Tomado de Rogers et al., 2000.



**Gráfico 14.** Las proteínas preniladas (especialmente geranylgeraniladas) se requieren para la formación y función de los osteoclastos. La toma celular de bifosfonatos aminados (BP) por los osteoclastos provoca la inhibición de la vía del mevalonato y la pérdida de las proteínas preniladas, lo que causa la pérdida de la función del osteoclasto y la muerte celular por apoptosis. Tomado de Rogers et al., 2000.

Por todo lo anterior, los bifosfonatos aminados van a ser más potentes en su acción que los no aminados. Esto se debe a que no son metabolizados y que afectan diversas enzimas de la vía del mevalonato, circunstancia que evita la biosíntesis de las proteínas necesarias para la formación y la función de los osteoclastos,<sup>(11,17)</sup> que inhibe la resorción ósea y por consiguiente el remodelado óseo.<sup>(7,10,12,15,18,28,34-37)</sup>

### **1.5. Indicaciones terapéuticas de los bifosfonatos**

Gracias a la predilección de los bifosfonatos por el tejido óseo y a su habilidad para inhibir la resorción del mismo, tienen una gama amplia de indicaciones en el tratamiento de diversas osteopatías con alteraciones en el metabolismo óseo; como pueden ser: la enfermedad de Paget,<sup>(1,12,17-19,25,28,30,32,36,46-59)</sup> la hipercalcemia maligna,<sup>(2,5,12,14,19,25,28,30,46,48-50,52,53,55,56,59,60)</sup> el mieloma múltiple,<sup>(2,3,14,28,30,36,48,50,52,53,55,56,60-64)</sup> las patologías neoplásicas con metástasis en el tejido óseo,<sup>(1,2,5,12,14,17,18,21,22,25,28,30,32,36,46,48-50,52,53,55,56,60,63-69)</sup> como cáncer de mama<sup>(2,14,28,30,36,52,63-65)</sup> y de próstata<sup>(2,14,28,36,52,63,65)</sup> y la osteoporosis postmenopáusica.<sup>(1,2,9,12,14,16-18,22,25,28,30,32,36,46,48-50,52-56,58,59,63,64,66,68,70-80)</sup>

La enfermedad de Paget, también conocida como osteitis

deformante, se caracteriza por una reabsorción excesiva del tejido óseo por los osteoclastos, seguida de la sustitución de la médula ósea normal por un tejido conjuntivo fibroso y vascular que le va a dar un aspecto desorganizado, que puede ser doloroso. Las lesiones van a tener en común la presencia de muchos osteoclastos multinucleados anormales, que están relacionados con una vista radiográfica en forma de mosaico, que representa un patrón de formación de hueso desordenado. El tejido óseo muestra engrosamiento y posee una microestructura anormal. Este trastorno suele ser localizado, pero en ocasiones puede extenderse.<sup>(15,28,47,51,57)</sup>

El tratamiento con bifosfonatos ha demostrado ser efectivo en reducir el dolor y la extensión del daño al tejido óseo, así como también, en la normalización de los niveles de fosfatasa alcalina, que se encuentra elevada durante el remodelado óseo.<sup>(28)</sup> Típicamente, el período terapéutico inicial consta de la administración de bifosfonatos, una vez al día durante seis meses.<sup>(15)</sup>

Entre los bifosfonatos indicados para tratar la enfermedad de Paget se encuentran: el etidronato en dosis entre 200 y 400 mg una vez al día, el alendronato en dosis de 40 mg una vez al

día y el clodronato por vía oral en dosis entre 400 a 3.200 mg diarios, todos por seis meses. Igualmente, también están indicados el tiludronato en dosis de 400 mg, una vez al día, por tres meses; el risedronato en dosis de 30 mg diarios, durante dos a tres meses; el pamidronato en infusiones entre 10 y 90 mg, una vez al día, por tres días consecutivos, una vez a la semana o una vez al mes; el ibandronato y el zoledronato en una dosis única por vía intravenosa de 2 y 5 mg, respectivamente.<sup>(6,47,51,56)</sup>

La hipercalcemia se refiere al aumento de los niveles de calcio en la sangre, lo cual puede ser consecuencia de la manifestación de una enfermedad grave como una neoplasia maligna. En ocasiones se puede descubrir, casualmente, al realizar pruebas de laboratorio a un paciente sin ninguna enfermedad evidente. Las causas de este trastorno son numerosas, pero el hiperparatiroidismo y el cáncer representan un 90% de los casos.<sup>(81)</sup> Se puede encontrar esta condición de forma común en pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de mama, carcinoma de células renales, mieloma múltiple y cáncer de cabeza y cuello.<sup>(28,82)</sup>

En sí, la hipercalcemia se produce por una liberación excesiva del calcio circulante proveniente del tejido óseo, que se

puede causar por el aumento de la absorción intestinal del mismo, la disminución de la excreción renal y el incremento de la resorción ósea, como consecuencia de la estimulación de los osteoclastos.<sup>(28)</sup> Los bifosfonatos, al ser inhibidores potentes de la actividad de los osteoclastos, tienen un papel importante en la disminución de la resorción ósea y así logran contrarrestar la patogénesis de la hipercalcemia, en pacientes con alguna malignidad subyacente.<sup>(81,82)</sup>

Entre los bifosfonatos indicados para tratar la hipercalcemia se encuentran: el pamidronato administrado en dosis única entre 30 a 90 mg;<sup>(6,56,81)</sup> el clodronato en dosis de 300 mg al día, por vía intravenosa, a lo largo de 4 horas, por 4 o 5 días; el ibandronato en dosis única intravenosa de 3 mg y el zoledronato en dosis de 4 mg en infusión intravenosa, durante 15 minutos.<sup>(6,56)</sup> El tratamiento variará en el tiempo, de acuerdo a la evolución de la enfermedad.<sup>(82)</sup>

El mieloma múltiple consiste en una proliferación maligna de las células plasmáticas derivadas de un solo clon o neoplasia monoclonal. El tumor, sus productos y la respuesta del huésped van a ocasionar diversos trastornos funcionales orgánicos y síntomas como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal,

predisposición a las infecciones, anemia e hipercalcemia. En ocasiones, también se pueden presentar trastornos de la coagulación, síntomas neurológicos e hiperviscosidad vascular.<sup>(82,83)</sup>

Los dolores óseos son el síntoma más frecuente del mieloma múltiple, aparecen en casi un 70% de los pacientes. Esto se debe a la proliferación de las células tumorales y a la activación de los osteoclastos que, en conjunto, producen osteolisis y lesiones por invasión del tumor.<sup>(83)</sup>

En este sentido, la capacidad del bifosfonato para inhibir la actividad osteolítica será de gran importancia. Para el tratamiento de esta patología están indicados: el pamidronato en dosis de 90 mg, en infusión durante 4 horas, una vez al mes y el zoledronato en dosis de 4 mg durante 15 minutos, cada 3 a 4 semanas.<sup>(56,62,82,83)</sup> La terapéutica varía según el estadio de la enfermedad.<sup>(82)</sup>

La metástasis se refiere a la propagación de un foco neoplásico maligno a un órgano o un tejido distinto de aquél en que se inició. El tejido óseo es el lugar en el que, con mayor frecuencia, se producen metástasis de carcinoma de próstata,

mama, pulmón, riñón, vejiga y tiroides, así como también de linfomas y sarcomas. Los tumores primarios de próstata, mama y pulmón son responsables de un 80% de todas las metástasis óseas.<sup>(65,84)</sup>

Para el tratamiento de la metástasis ósea está indicado el zoledronato, en dosis de 4 mg en infusión intravenosa, durante 15 minutos,<sup>(6,56,69,82)</sup> cada 3 a 4 semanas;<sup>(56,82)</sup> el pamidronato, en dosis de 90 mg en infusión intravenosa durante 2<sup>(82)</sup> a 4 horas,<sup>(56)</sup> mensualmente<sup>(56,82)</sup> y el ibandronato, en dosis única por vía intravenosa de 3 mg.<sup>(6)</sup>

La osteoporosis se define como la reducción de la masa o densidad ósea o la presencia de una fractura por fragilidad. Esta reducción en la densidad se acompaña de un deterioro de la microestructura del tejido óseo, la cual provoca un marcado incremento del riesgo de fractura. Se va a caracterizar por un desbalance entre la cantidad de hueso resorbida y la formada, en los sitios donde se produce remodelado óseo.<sup>(15,44,59,71)</sup> Esta entidad también se puede definir, operativamente, como una disminución de la densidad ósea de 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media, también denominado como puntuación-T de - 2,5.<sup>(44)</sup>

La osteoporosis aparece con mayor frecuencia al incrementarse la edad, donde se va a perder tejido óseo de forma progresiva. En las mujeres, la pérdida de la función ovárica en la menopausia, alrededor de los 50 años de edad, precipita una pérdida ósea rápida. En la mayoría de las mujeres hay un incremento de la osteoporosis hacia los 70 años de edad.<sup>(44)</sup> En este sentido, encontramos que por ejemplo, en los Estados Unidos de América más de diez millones de mujeres por encima de los 50 años de edad tienen osteoporosis.<sup>(85)</sup>

En la actualidad, los bifosfonatos han surgido como los fármacos más eficaces aprobados para la prevención de la osteoporosis y el tratamiento de la misma.<sup>(14,15,56)</sup> Entre ellos se encuentran el alendronato en dosis de 10 mg diarios o de 40 mg a 70 mg, una vez a la semana,<sup>(6,15,56,71,74)</sup> el ibandronato en dosis de 3 mg por vía intravenosa, cada tres meses,<sup>(6,56)</sup> el pamidronato en dosis de 30 mg cada tres meses,<sup>(15)</sup> el risedronato en dosis de 5 mg diarios o de 35 mg, una vez a la semana<sup>(6,15,56,73)</sup> y el zoledronato en dosis anual de 5 mg en infusión de 15 min.<sup>(6,70,80)</sup>

Los bifosfonatos se utilizan de forma frecuente en las condiciones mencionadas anteriormente, pero existen otras

entidades, en donde una disminución en la tasa de remodelado óseo puede ayudar en el manejo de la enfermedad. Entre estas patologías se encuentran: las lesiones de células gigantes en los maxilares, los tumores de células gigantes,<sup>(86)</sup> la osteogénesis imperfecta,<sup>(12,28,53,86)</sup> la displasia fibrosa,<sup>(12,86)</sup> la enfermedad de Gaucher<sup>(28,86)</sup> y la osteomielitis.<sup>(86)</sup>

Hasta el día de hoy, múltiples pacientes se benefician del tratamiento con bifosfonatos. Sin embargo, en vista de las complicaciones derivadas del tratamiento con estas drogas, se requiere de más investigación con respecto a la dosis, la frecuencia de administración y la dosis total acumulada apropiada.<sup>(28)</sup>

## **2. OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A LA TERAPIA CON BIFOSFONATOS**

En una carta al editor de la Revista de Cirugía Bucal y Maxilofacial de la Asociación Americana de Cirujanos Bucales y Maxilofaciales, publicada en el 2003, Marx<sup>(87)</sup> alerta, por primera vez, a la comunidad de odontólogos sobre la posible relación entre los bifosfonatos (zoledronato y pamidronato) administrados por vía intravenosa y la osteonecrosis de los maxilares. El autor identificó un total de treinta y seis casos de exposición

ósea dolorosa en el área de la mandíbula, en el maxilar o en ambos. Al intentar el tratamiento de dicha situación, ésta no respondía al tratamiento quirúrgico o medicamentoso. Todos los pacientes habían estado en terapia con pamidronato o zoledronato por vía intravenosa y la mayoría de las veces las lesiones eran precedidas por un acto quirúrgico, tal como la exodoncia.

Posteriormente, Ruggiero *et al.*<sup>(10)</sup> identificaron un total de sesenta y tres casos de osteonecrosis de los maxilares, las lesiones observadas eran clínica y radiográficamente similares a las observadas en pacientes irradiados en la zona de la cabeza y el cuello. No obstante, ninguno de los pacientes se había sometido a terapia de radiación.

Las características más comunes eran el dolor y el tejido óseo expuesto en el área de una exodoncia previa; sin embargo, en catorce casos los pacientes no habían recibido ningún tratamiento quirúrgico previo. Todos los pacientes habían estado en terapia con bifosfonatos. En la mayoría de los casos se había indicado el pamidronato y el zoledronato por vía intravenosa, aunque en siete de ellos se indicó el alendronato por vía oral.<sup>(10)</sup>

Más aún, resulta interesante que Marx<sup>(23,28)</sup> informa sobre la existencia reportes en los cuales se describe que, entre mediados y finales de los años 1800, trabajadores de la industria para la elaboración de fósforos sufrieron de una enfermedad ocupacional que se caracterizaba por la presencia de tejido óseo expuesto que no cicatrizaba, sólo en el área de la boca, a la cual denominaron mandíbula fosfatada. El autor cree que la exposición prolongada de los trabajadores a los fosfatos, presentes en el aire de las minas, causaba una acumulación de compuestos de bifosfonatos en el tejido óseo, que provocaba la misma patología que ahora se asocia a la terapia con bifosfonatos.

Sería necesario establecer la relación entre la osteonecrosis de los maxilares y la terapia con bifosfonatos. Desde el año 2003, se han publicado una gran cantidad de casos, en donde la mayoría se asocian a la administración de la droga por vía intravenosa<sup>(5,12,25,28,46,50,60-64,69,88-111)</sup> y en otros a la administración por vía oral, aunque ésta es menos frecuente, menos severa, más predecible y con mejor respuesta al tratamiento convencional.<sup>(5,28,46,63,64,77,95-97,99,100,103,104,106,111-121)</sup>

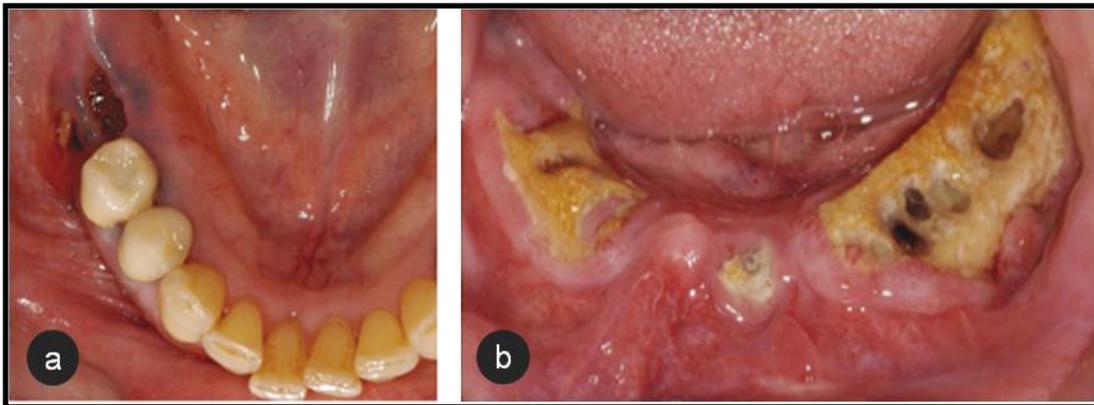
## **2.1. Características de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos**

Para diferenciar la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos de otros procesos de cicatrización retardados, la Asociación Americana de Cirujanos Bucales y Maxilofaciales adoptó una definición con base en la presencia de tres características: 1) estar o haber estado en tratamiento con bifosfonatos, 2) presentar tejido óseo expuesto en la región maxilofacial, de forma persistente, por más de 8 semanas y 3) no presentar historia de terapia de radiación en el maxilar o la mandíbula.<sup>(28,67,122)</sup>

Se seleccionó el período de 8 semanas porque se considera que el proceso más infeccioso o inflamatorio en el maxilar o la mandíbula debería cicatrizar de forma normal durante este tiempo. Inclusive, si se presenta una infección postquirúrgica, una enfermedad sistémica o el paciente está en tratamiento con otras drogas quimioterapéuticas.<sup>(123)</sup>

La osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos puede permanecer asintomática por varias semanas o meses y, usualmente, se identifica por sus características clínicas de tejido óseo expuesto en la cavidad bucal. Estas

lesiones, típicamente, se van a hacer sintomáticas cuando los sitios se infectan de forma secundaria o se produce ulceración de los tejidos adyacentes por las superficies irregulares del tejido óseo expuesto.<sup>(54,60,123,124)</sup> (Gráfico 15)



**Gráfico 15.** Presentación clínica típica: a) alvéolos sin cicatrizar posterior a una exodoncia con tejido óseo expuesto en el fondo del alvéolo vacío. b) Área de hueso necrótico rodeado de tejido blando retraído e infectado después de 4 meses de la extracción de múltiples dientes en la mandíbula. Tomado de Dannemann et al., 2007.

Las características de esta condición pueden incluir: dolor localizado, tumefacción de los tejidos blandos, inflamación, pérdida dentaria, fístulas y tejido óseo expuesto. En casos severos también se pueden presentar fistulas cutáneas. Todo esto puede ocurrir en las zonas donde se haya realizado una exodoncia previa u otra intervención quirúrgica, aunque también puede aparecer espontáneamente.<sup>(54,60,123,124)</sup>

Algunos pacientes pueden presentar una sensación atípica

de parestesia y disestesia. Los signos objetivos que se pueden observar después de la presentación franca de la osteonecrosis de los maxilares son: un cambio súbito en la salud de los tejidos periodontales, la dificultad de la mucosa bucal para cicatrizar, un dolor bucal sin diagnosticar, la pérdida dentaria o la infección de los tejidos blandos. La presentación clínica de la osteonecrosis de los maxilares representa un espectro de signos y síntomas que van desde asintomáticos a lesiones más severas.<sup>(124)</sup>

Con base en las características clínicas, la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, va a estar dividida en diferentes estadios. Estos van a ser: 1) pacientes en riesgo, aquellos que han recibido terapia con bifosfonatos y no presentan tejido óseo necrótico o expuesto de forma aparente, 2) estadio 0, sin evidencia clínica de tejido óseo necrótico, pero con síntomas y hallazgos clínicos no específicos,<sup>(28,122,125)</sup> 3) estadio 1, tejido óseo necrótico o expuesto en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección, 4) estadio 2, tejido óseo necrótico o expuesto, en pacientes con dolor y evidencia clínica de infección con o sin exudado purulento y 5) estadio 3, tejido óseo necrótico o expuesto, que se extiende más allá del hueso alveolar en pacientes con dolor, infección y con una o más de lo siguientes

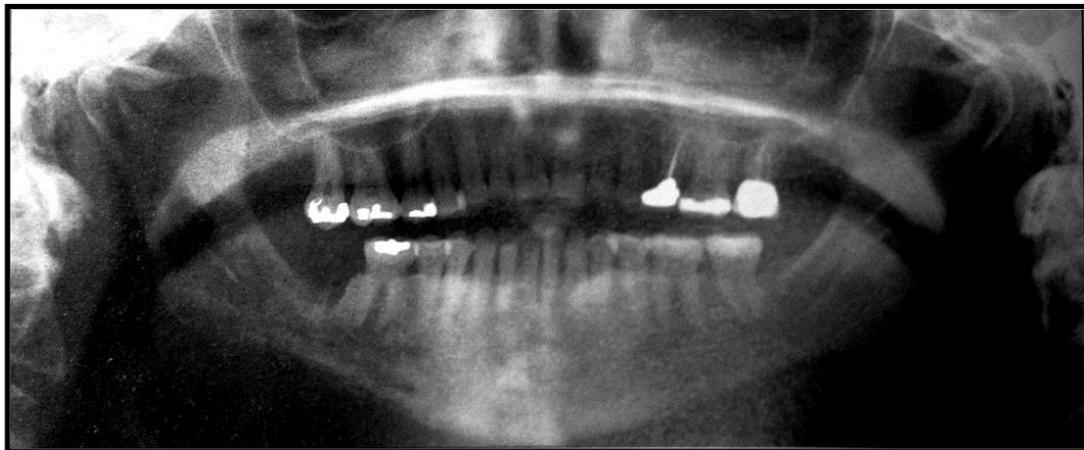
características: fractura patológica, fístula extrabucal y osteolisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula o el piso del seno maxilar.<sup>(28,54,55,122,125)</sup>

Woo *et al.*<sup>(126)</sup> proponen una modificación al estadio 0 de la clasificación, en donde la subdividen en el estadio 0<sub>sa</sub>, que son los pacientes sospechosamente asintomáticos, sin tejido óseo expuesto, pero con fístulas o sacos periodontales profundos y el estadio 0<sub>ss</sub>, que son los pacientes sospechosamente sintomáticos, que no tienen tejido óseo expuesto y presentan fístulas o sacos periodontales profundos.

En general, los casos de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, difieren de forma significativa de aquellos administrados por la vía intravenosa, de tres maneras importantes: 1) se requiere de un mayor tiempo de exposición a la droga antes de que se exponga el tejido óseo, entre 3 a 5 años, 2) la cantidad de tejido óseo expuesto es menor y los síntomas son menos severos y 3) la interrupción de la terapia va a producir una mejoría gradual y hasta una cicatrización espontánea, la cual, también, responderá mejor al desbridamiento local, después de 6 meses a 1 año.<sup>(28)</sup>

Según Marx,<sup>(28)</sup> el diagnóstico de esta condición se basa en la evidencia clínica, mas que en la evidencia radiográfica o la histopatológica; la descripción clínica y la historia por si sola pueden diferenciar a la osteonecrosis asociada a la terapia con bifosfonatos de otras condiciones que presenten cicatrización retardada del hueso y otros tejidos.

Radiográficamente, esta condición se presenta con una apariencia de normalidad o de manera idéntica a lo observado en la osteomielitis bacteriana u osteoradionecrosis;<sup>(28)</sup> (gráfico 16,17 y 18) sin embargo, se espera que la imagenología no invasiva represente una herramienta prometedora para el diagnóstico temprano de esta condición.<sup>(127)</sup>



**Gráfico 16.** Vista radiográfica de la osteonecrosis asociada a la terapia con bifosfonatos de la mandíbula. *Tomado de Marx, 2007.*

Microscópicamente, se observa tejido óseo necrótico no

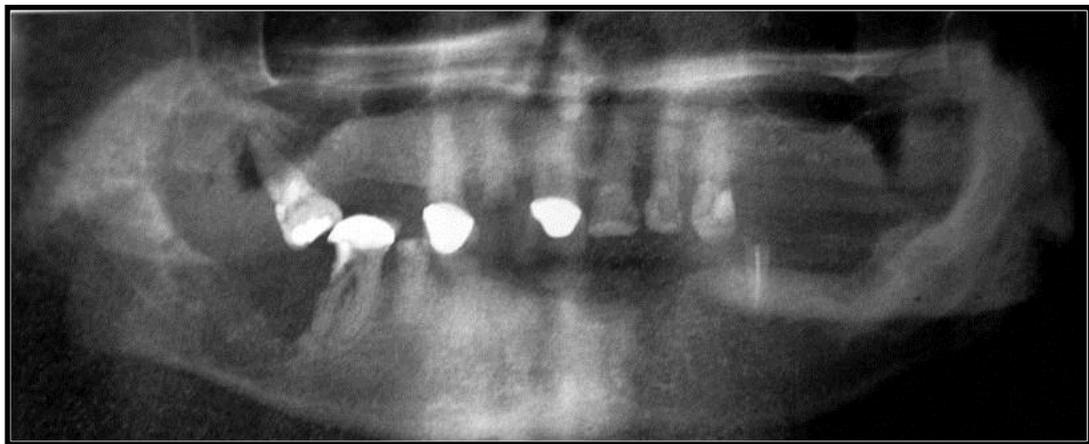
específico, con algo de colonización bacteriana, similar a lo observado en la osteomielitis y osteoradionecrosis.<sup>(28)</sup> (Gráfico 19 y 20) Con relación a la indicación de una biopsia, Ruggiero *et al.*<sup>(124)</sup> consideran que sólo se debe llevar a cabo en los casos en los que se sospeche de metástasis. Si ésta se requiere, los autores sugieren realizar cultivos microbiológicos, tanto para microorganismos aerobios como anaerobios, con la finalidad de identificar patógenos con el potencial de causar infección secundaria y así, determinar una antibioticoterapia apropiada. Es importante hacer notar que la especie *Actinomyces* se observa microscópicamente de forma frecuente en los cultivos.<sup>(124)</sup>



**Gráfico 17.** Vista radiográfica de la osteomielitis bacteriana de la mandíbula. Tomado de Marx, 2007.

Con respecto a la evidencia radiográfica, se considera que una radiografía panorámica y una tomografía computarizada nos permitirá excluir otras entidades, tales como quistes, dientes

impactados o metástasis óseas.<sup>(54,69,124)</sup> Los signos radiográficos sugestivos de osteonecrosis de los maxilares, más frecuentes, involucran osteolisis que concuerda con pérdida ósea. También, se pueden utilizar las técnicas radiográficas intrabucales para proveer un mejor detalle y demostrar los cambios óseos más sutiles, como los que se observan en las etapas tempranas, aunque estos pueden ser difíciles de detectar. Con el tiempo, a medida que se expone el hueso, las radiografías van a mostrar imágenes radiolúcidas más definidas.<sup>(48,54,124)</sup>



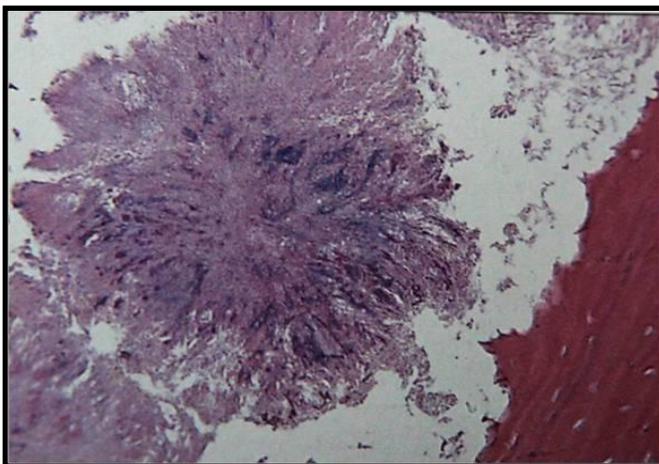
**Gráfico 18.** Vista radiográfica de la osteoradionecrosis de la mandíbula. Tomado de Marx, 2007.

Como se dijo anteriormente, se espera que las técnicas de imagenología no invasiva representen una herramienta prometedora para el diagnóstico temprano de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, que todavía es limitada.<sup>(127)</sup> En este sentido, Allen y Ruggiero<sup>(127)</sup> realizaron

un estudio con microtomografías computarizadas de alta resolución en muestras óseas obtenidas de trece pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos y ocho tomadas de cadáveres femeninos para ser usada como tejido control. Esto con la finalidad de cuantificar la densidad de la matriz ósea, de los sequestros óseos de los pacientes afectados, en comparación con los sanos y así, justificar el uso de este examen para el diagnóstico temprano.



**Gráfico 19.** Las colonias bacterianas (*Actinomyces*) que crecen en la superficie ósea en una osteomielitis bacteriana. Tomado de Marx, 2007.



**Gráfico 20.** Las colonias bacterianas (*Actinomyces*) que crecen en la superficie ósea en una osteonecrosis asociada a la terapia con bifosfonatos. Tomado de Marx, 2007.

Los resultados demostraron que, en general, el tejido óseo de pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos presentaba una densidad promedio mayor que el tejido óseo del grupo control, pero con un alto grado de heterogeneidad, en ambos grupos. Debido a esto, los autores consideran que la densidad ósea pudiera tener limitaciones como marcador biológico, para la detección temprana de esta condición.<sup>(127)</sup>

Hay interés en determinar el valor de la gammagrafía ósea, realizada de forma rutinaria en el diagnóstico y el manejo de metástasis ósea, para la identificación de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos. La gammagrafía ósea tiene una alta sensibilidad en la detección de condiciones inflamatorias y de ahí, el potencial esperado para la identificación de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, en etapas tempranas. A pesar que las tomografías computarizadas proveen una reconstrucción tridimensional de la arquitectura ósea, proporcionan poca información acerca de los cambios metabólicos o vasculares localizados y por tanto, pudieran no ser tan sensibles para las lesiones tempranas, como lo haría la imagenología en combinación con isótopos radiactivos.<sup>(105)</sup>

Incluso, O’Ryan *et al.*<sup>(105)</sup> realizaron un estudio retrospectivo en cincuenta y nueve pacientes que tenían un diagnóstico de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, para examinar los hallazgos observados en la gammagrafía ósea que precedían las manifestaciones francas de la condición. A treinta y cinco de estos pacientes se les habían tomado gammagrafías óseas, antes de ser diagnosticados, de los cuales en veintitrés de ellos, un 65,7%, se observó una fijación positiva del isótopo radiactivo en zonas que posteriormente desarrollaron osteonecrosis.

La imagenología va a proveer información valiosa al clínico con respecto al curso, la magnitud y la progresión de la enfermedad. De esta manera, ayudará a identificar la extensión de las lesiones y guiar las opciones terapéuticas, mientras se monitorea la respuesta al tratamiento.<sup>(128)</sup>

En resumen, la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos es una condición que va a presentar un amplio espectro de características, que permitirá clasificarla en diferentes estadios de acuerdo a su severidad y cuya característica principal, será la presencia de tejido óseo

expuesto en el área del maxilar y la mandíbula.<sup>(28,54,55,60,122-125)</sup>

## **2.2. Patogénesis de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos**

La patogénesis describe el origen y evolución de una enfermedad con todos los factores que están involucrados en ella,<sup>(129)</sup> en el caso de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, es posible que la patogenia esté relacionada con diversos factores que pueden afectar el maxilar y la mandíbula como la actividad de los osteoclastos,<sup>(94, 95,120,129,130)</sup> la actividad de las bacterias de la cavidad bucal<sup>(129,131)</sup> y la inhibición de la angiogénesis, entre otros.<sup>(2,10,54,55,129,130)</sup> No se conoce con exactitud las razones por las cuales el maxilar y la mandíbula son los lugares más afectados. Sin embargo, pareciera que la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos se desarrolla, principalmente, en estos huesos debido a ciertas características únicas de ellos.<sup>(116,129,132)</sup>

El maxilar y la mandíbula están recubiertos solamente por una mucosa delgada y una membrana perióstica, el daño a las mismas por acciones fisiológicas, tales como la masticación, pueden ocasionar fácilmente una ruptura del tejido y una

infección secundaria. En la cavidad bucal existen billones de bacterias residentes, de más de 800 tipos, que representan fuentes de infección potenciales, debido al ambiente ideal que les ofrece la misma para la proliferación.<sup>(129,132)</sup>

De igual manera estos huesos tienen un mayor suministro sanguíneo, así como también, una mayor tasa de remodelación en comparación con los huesos largos, que puede ser hasta diez veces mayor. Así mismo, entre la mandíbula y el maxilar, la primera presenta una cortical más gruesa y densa, con una médula ósea más abundante que el maxilar. Por esto, su tasa de remodelado será mayor y por tanto es más probable que la osteonecrosis se desarrolle en la mandíbula.<sup>(63,129)</sup>

Además, los dientes están ubicados en el maxilar y la mandíbula y se abren paso a la cavidad bucal a través del epitelio. Esto permite una comunicación directa entre el hueso y el medio externo y que las fuentes de infección de la cavidad bucal puedan afectar a los mismos.<sup>(87,116,129,132)</sup> Así es como, cualquier proceso dental infeccioso como la caries, las pulpitis, las lesiones periapicales y la enfermedad periodontal se van a extender hacia el maxilar y la mandíbula de manera directa.<sup>(63,129)</sup>

A partir de estas consideraciones se ha tratado de describir la patogénesis de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos; no obstante, hasta los momentos esto no ha sido posible. Se han propuesto varios mecanismos para intentar explicarla, a través de las acciones conocidas de los bifosfonatos; sin embargo, hasta los momentos existen muchas dudas con respecto a la patogénesis de esta condición.<sup>(2,54,109,120,129,131,133)</sup> Se necesitan modelos experimentales que permitan aclarar la misma.<sup>(109)</sup>

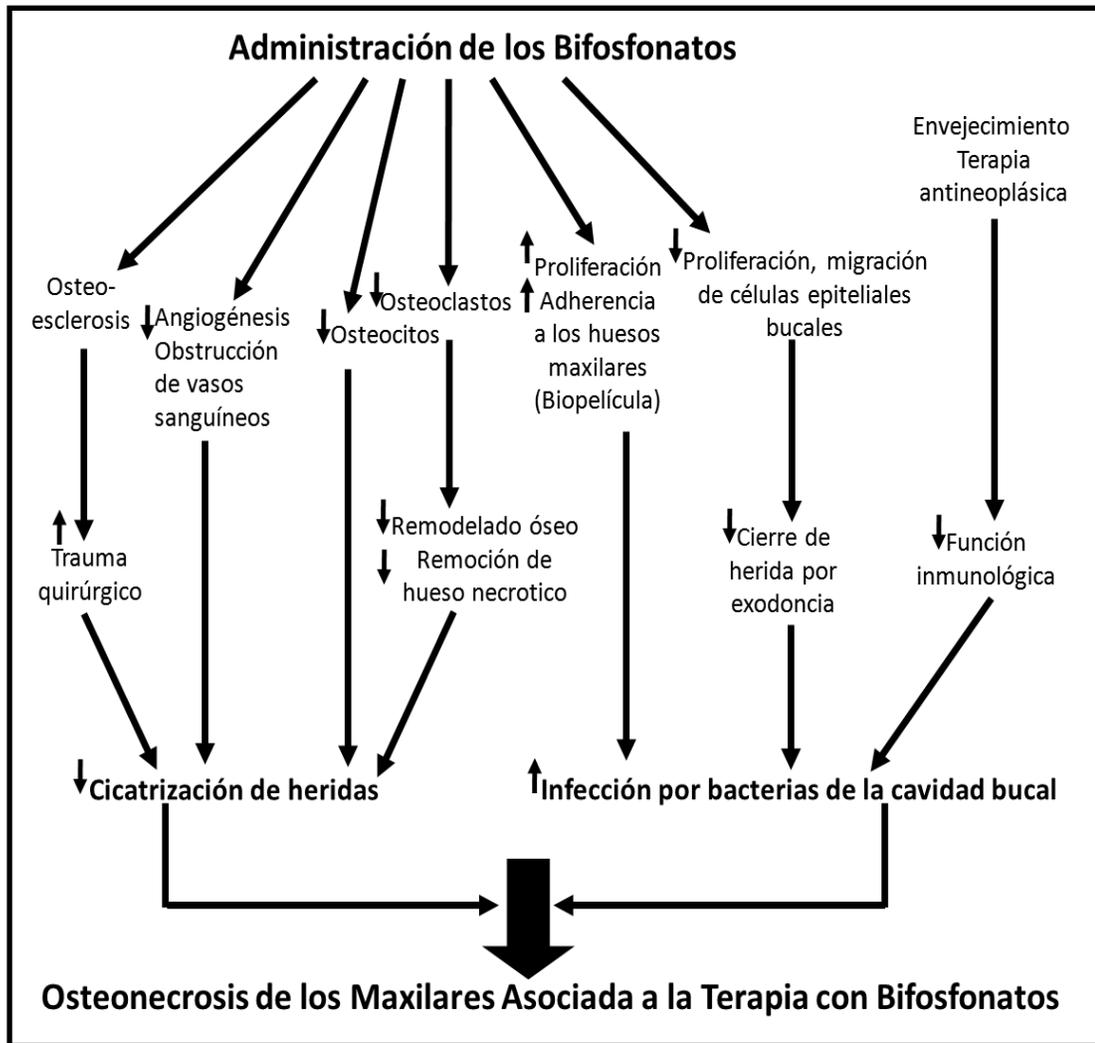
En este sentido, los factores potencialmente involucrados en la patogénesis de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos son: a) la inhibición de la actividad osteoclástica<sup>(94,108,120,129,130,134)</sup> y de los osteocitos,<sup>(129,130,134)</sup> b) la actividad de las bacterias de la cavidad bucal,<sup>(129,131,134)</sup> c) la inhibición de la angiogénesis y de la vascularización,<sup>(2,10,54,55,129,130,134)</sup> d) la inhibición de la proliferación y la migración de células epiteliales,<sup>(129,134)</sup> e) la osteoesclerosis, f) la disfunción inmunológica,<sup>(129)</sup> g) los cambios en el pH<sup>(135)</sup> y h) la toxicidad de los tejidos blandos.<sup>(78,130)</sup> (Gráfico 21)

a) La inhibición de la actividad osteoclástica y de los osteocitos. Los bifosfonatos, en especial los aminados, inducen

la apoptosis de los osteoclastos, lo cual provoca la inhibición de la resorción ósea y de la remodelación del tejido óseo. Esta inhibición en el remodelado óseo puede ser una de las causas de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos. El remodelado óseo activo es esencial para la cicatrización de las heridas producto de las exodoncias y otros procedimientos quirúrgicos. Si se retarda este proceso, se incrementa el riesgo de infección bacteriana y se inhibe la remoción del hueso necrótico.<sup>(94,120,129,130,134)</sup>

En los casos de lesiones espontáneas, éstas pueden ser el resultado de la inhabilidad de un tejido óseo, hipodinámico e hipovascularizado, de responder ante un incremento en la demanda de reparación y remodelado. Esto puede ocurrir por un estrés fisiológico como la masticación, un trauma o una prótesis mal adaptada.<sup>(95)</sup>

El examen histológico muestra, claramente, que el hueso necrótico tiene muy pocos osteocitos en los espacios lagunares. Aparentemente, estos experimentan muerte celular de forma espontánea, como consecuencia de la inhibición del remodelado óseo, lo cual favorece la progresión del proceso de osteonecrosis.<sup>(129,130)</sup>



**Gráfico 21.** Mecanismos hipotéticos de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos. Los bifosfonatos inducen la apoptosis de los osteoclastos e inhiben la resorción ósea y por consiguiente la remodelación ósea. El tratamiento con los bifosfonatos también inhibe la remoción del tejido óseo necrótico inflamatorio por parte de los osteoclastos, lo cual lleva a un retardo en la cicatrización de las heridas y un incremento de las oportunidades de infección por bacterias de la cavidad bucal. El tejido óseo afectado con osteonecrosis asociada a la terapia con bifosfonatos tiene muy pocos osteocitos en las lagunas. Los bifosfonatos pueden incrementar el número de osteocitos muertos en las lagunas y causar la progresión de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos. Los bifosfonatos pueden incrementar la formación de la biopelícula en la superficie dentaria al promover la proliferación y la adherencia de las bacterias de la cavidad bucal, lo cual pudiera ser la razón que la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos sólo se desarrolle en los huesos maxilares. Los bifosfonatos pueden retardar la cicatrización de las heridas al inhibir la angiogénesis. Los bifosfonatos pueden causar la obstrucción de los vasos sanguíneos intraóseos y la necrosis de los osteocitos alrededor de estos vasos

sanguíneos. Los bifosfonatos inhiben la migración y la proliferación de las células epiteliales bucales y causan un retardo en el cierre del alveolo que queda abierto, de este modo se incrementa el riesgo de infección por bacterias de la cavidad bucal. La acumulación de los bifosfonatos hace que el hueso alveolar se torne esclerótico y así la exodoncia es más difícil y traumática, dejando heridas más graves que en consecuencia requerirán un período de cicatrización mayor. La función inmunológica se ve afectada en pacientes mayores y en pacientes con cáncer que son tratados con drogas antineoplásicas y esteroides. La infección se puede incrementar en estos pacientes. *Tomado de Yoneda et al., 2010.*

b) La actividad de las bacterias de la cavidad bucal. Existen al menos 800 tipos de bacterias ( $10^{11}$  -  $10^{12}/\text{cm}^3$ ) en la cavidad bucal. Mediante el examen con microscopía electrónica convencional, se puede observar una marcada proliferación de las bacterias residentes de la cavidad bucal en el hueso necrótico,<sup>(129)</sup> esta proliferación bacteriana se puede promover por bifosfonatos, tales como, el zoledronato, el cual también va a promover la adhesión de las mismas a las superficies dentarias.<sup>(134)</sup> La flora microbiana de la cavidad bucal puede formar una biopelícula en el hueso expuesto, la cual pudiera tener un papel importante en la destrucción de los tejidos y el secuestro óseo.<sup>(131)</sup>

Las enzimas bacterianas, como las colagenasas, van a provocar la destrucción de los tejidos. Esto va a permitir que las bacterias ganen acceso a los sitios más anaeróbicos en lo profundo del tejido óseo y evadan la respuesta inmune del hospedero. Además, la producción de estas enzimas puede

producir un bloqueo local del suministro sanguíneo y el aumento de los metabolitos provenientes de la degradación de las proteínas. Esto provocará una disminución del potencial amortiguador en el sitio afectado y favorecerá el crecimiento de las bacterias anaeróbicas.<sup>(131)</sup>

En la cavidad bucal, las bacterias que tienen el potencial de causar enfermedades mediadas por una biopelícula, pueden colonizar fácilmente el tejido óseo expuesto. La biopelícula puede actuar como director o promotor de la resorción ósea mediada por las células osteoclasticas, inclusive, pudiera inducirla por medio de diferentes mecanismos microbianos.<sup>(131)</sup>

c) La inhibición de la angiogénesis y la vascularización. La insuficiencia en el suministro sanguíneo se puede relacionar con la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.<sup>(10,129,130,134)</sup> El zoledronato, uno de los bifosfonatos más asociado con esta entidad, tiene un alto efecto inhibitorio de la angiogénesis.<sup>(129,134)</sup> La angiogénesis es esencial para la cicatrización de las heridas producto de los procedimientos quirúrgicos y la inhibición de este proceso retardará la cicatrización.<sup>(2,54,55,129,130)</sup> Los bifosfonatos pueden causar la obstrucción de los vasos sanguíneos intraóseos y la necrosis de

los osteocitos que se encuentran alrededor de los mismos, en consecuencia, esto pudiera producir la osteonecrosis de los maxilares.<sup>(129,130)</sup>

d) La inhibición de la proliferación y la migración de células epiteliales. Las heridas, producto de una exodoncia, se van a cerrar a través de la proliferación y migración de las células epiteliales de la mucosa bucal. Los bifosfonatos pueden inhibir la proliferación y la migración de estas células, mas no a los fibroblastos. Esta situación va a producir un retardo en el cierre del lugar donde se haya realizado una exodoncia, la herida queda abierta y aumenta el riesgo de infección.<sup>(129,134)</sup>

e) La osteoesclerosis. Sin la resorción ósea y la liberación concomitante de proteínas de inducción ósea, no se puede remover el tejido óseo viejo, ni se puede formar tejido osteoide nuevo. Por lo tanto, este tejido óseo va a sobrevivir más allá de su periodo de vida programado. Debido a que el osteocito va a morir, eventualmente, dejando un tejido óseo muerto, la célula no tendrá la función de formar tejido óseo nuevo, pero si, la de actuar como mecanorreceptor para mantener la matriz mineral del tejido óseo existente. Al sobrevivir más allá del remodelado

óseo normal, va a añadir más cantidad de matriz mineral al tejido óseo. Esta hipermineralización, asociada con la toxicidad del bifosfonato, se va a observar como esclerosis de la lamina dura seguida de una osteoesclerosis generalizada del hueso alveolar.<sup>(28)</sup>

Basados en lo anteriormente expuesto, Yoneda *et al.*<sup>(129)</sup> afirman que la realización de una exodoncia en una zona de osteoesclerosis, pudiera dejar heridas más grandes, que van a requerir un mayor tiempo de cicatrización.

f) La disfunción inmunológica. Ésta pudiera estar afectada en pacientes de edad avanzada y en aquellos con cáncer, que son tratados con drogas antineoplásicas o esteroides. Esto hace que aumente el riesgo de infección.<sup>(129)</sup>

g) Los cambios en el pH. Los bifosfonatos se unen al tejido óseo en un medio neutro y se liberan del mismo en un entorno ácido. Este entorno ácido es común en las infecciones y en el tejido donde ocurre el proceso de cicatrización, posterior a un procedimiento quirúrgico. Las infecciones pueden producir una reducción del pH de forma localizada y así, incrementar la liberación de los bifosfonatos.<sup>(135)</sup>

En este sentido, la reducción del pH va a resultar en una activación de los protones de los bifosfonatos que contienen nitrógeno, de este modo se incrementa la transformación de los derivados respectivos que pudieran alcanzar niveles tóxicos. Es posible que estos niveles se excedan, en respuesta a una acidificación prolongada y localizada. Esto pudiera ser el gatillo que inicie la cascada de vías que van a finalizar en la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.<sup>(135)</sup>

h) La toxicidad de los tejidos blandos. Los bifosfonatos acumulados en el tejido óseo pueden ser tóxicos para el epitelio bucal y provocar una falla en la cicatrización de las lesiones de los tejidos blandos. Estas lesiones pueden ser producto de procedimientos dentales invasivos o por un trauma, como el que puede producir una prótesis mal adaptada. Una exodoncia u otro trauma en el hueso alveolar puede resultar en una liberación local de los bifosfonatos, los cuales pueden inhibir la proliferación de las células epiteliales adyacentes a la lesión y retardar la cicatrización, si la concentración local de la droga es suficientemente alta.<sup>(78,130)</sup>

Se pudiera decir que todos estos factores pueden tener un

papel en la patogénesis de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos. No obstante, ninguno de ellos, de forma aislada o en combinación, puede explicar las razones por las que el maxilar y la mandíbula son el objetivo exclusivo.<sup>(2,49,78,130,135)</sup>

Pareciera que la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos va a ser el producto de una combinación de factores que afectan los tejidos de la cavidad bucal que en la presencia de los bifosfonatos, van a incrementar el riesgo de que se produzca la complicación mencionada.<sup>(49)</sup> Aunque, a pesar de la fuerte correlación clínica entre la osteonecrosis de los maxilares y la terapia con bifosfonatos, todavía no se ha podido establecer una relación causal definitiva.<sup>(54)</sup>

Ruggiero *et al.*,<sup>(125)</sup> en nombre de la Asociación Americana de Cirujanos Bucales y Maxilofaciales, afirman que aunque nunca se pudiera probar tal causalidad, los estudios experimentales y epidemiológicos emergentes proporcionan una fundación firme para establecer una asociación fuerte entre los bifosfonatos administrados por vía intravenosa mensualmente y el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares. La asociación causal entre

los bifosfonatos administrados por vía oral o intravenosa, anualmente, para el tratamiento de la osteoporosis y la osteonecrosis de los maxilares es mucho más difícil de establecer.

Por todo lo anterior, gana más importancia la necesidad de realizar un registro detallado y sistemático que recolecte la información sobre las características de los pacientes, los tratamientos y sus respectivos resultados. Éste ayudará a llenar los espacios vacíos que existen en el conocimiento y la comprensión de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos. La meta principal para realizar este registro es el de facilitar el trabajo de los investigadores, al proveer datos que ayudarán a establecer una definición clara, una información sobre la historia natural de la enfermedad y en última instancia, una definición de protocolos de atención.<sup>(136)</sup>

### **2.3. Riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos**

El riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos se ha descrito de diferentes maneras. Este riesgo se ha descrito, básicamente, en términos de frecuencia, de riesgo acumulado y de tasa de incidencia de

riesgo. Se prefiere usar el riesgo acumulado y la tasa de incidencia de riesgo, debido a que estos estimados incluyen el tiempo, como parte de su medida. En cambio, cuando se describe el riesgo en términos, únicamente de frecuencia, aunque tiene valor, tiende a subestimar la condición.<sup>(137)</sup>

Uno de los grandes retos para estimar la asociación entre los bifosfonatos y la osteonecrosis de los maxilares, es que no se conoce, con exactitud, la línea base para determinar el riesgo que ocurra esta condición.<sup>(137)</sup> Es importante, realizar, antes de comenzar la terapia con bifosfonatos, una evaluación odontológica minuciosa, discutir con el paciente sobre la posibilidad que ocurra la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos y enfatizar la importancia de realizar revaluaciones odontológicas periódicas. Todo esto con la finalidad de minimizar, prevenir o reducir la posibilidad de desarrollar esta condición.<sup>(138)</sup>

Con respecto a la terapia con bifosfonatos, es de gran valor la comunicación que exista entre el médico tratante y el odontólogo, para así lograr un mejor manejo del paciente y ayudar a disminuir el riesgo de ocurrencia de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.<sup>(138)</sup>

### 2.3.1. Factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos

La evaluación del riesgo de desarrollar una enfermedad o condición se determina mediante la medición de los factores de riesgo. Un factor de riesgo es un agente de tipo ambiental, conductual o biológico confirmado por una secuencia temporal que incrementa directamente la probabilidad que ocurra una enfermedad o condición y que de ser eliminado, disminuirá la probabilidad, de los mismos, de aparecer. Los factores de riesgo son parte de la cadena causal o pueden exponer al hospedero a la enfermedad o condición.<sup>(22)</sup>

En este sentido, mientras un número finito de pacientes en terapia con bifosfonatos podrá experimentar la osteonecrosis de los maxilares, la gran mayoría no lo hará.<sup>(53)</sup> De aquí la importancia de identificar los diferentes cofactores o factores de riesgo que pueden incrementar la posibilidad de que aparezca la esta entidad.<sup>(22,53)</sup>

Por todo esto, la Asociación Americana de Cirujanos Bucales y Maxilofaciales, en un artículo publicado en 2007, donde expresan su posición respecto a la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, clasifican los

factores de riesgo de esta condición en: los relacionados con la droga, con los aspectos locales y con los aspectos demográficos y sistémicos.<sup>(122)</sup> Posteriormente, Ruggiero *et al.*,<sup>(125)</sup> en nombre de la Asociación Americana de Cirujanos Bucales y Maxilofaciales, en una actualización publicada en el 2009, describen los mismos factores de riesgo y le agregan los relacionados con los aspectos genéticos.

2.3.1.1. Factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, relacionados con la droga

Los factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, relacionados a la droga, son: la potencia del bifosfonato<sup>(1,4,18,20,25,27,28,48,50,61,63,89,109,111,122,129,137,139-141)</sup> y la duración de la terapia.<sup>(4,18,48,60-62,72,77,93,113,120,122,129,137,142,143)</sup>

La potencia del bifosfonato va a estar determinada por la presencia o no del grupo amino y por la vía de administración.<sup>(122,129)</sup> Es difícil conseguir reportes de casos de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos no aminados,<sup>(20,27,28,129)</sup> que son los de menor potencia.<sup>(1,2)</sup> Por el contrario, los bifosfonatos aminados como el zoledronato, el pamidronato, el alendronato y el risedronato

parecieran tener mayor riesgo de producir osteonecrosis de los maxilares.<sup>(1,4,48,122,129,139)</sup> Estos van a tener una mayor afinidad por la hidroxiapatita y una mayor acción inhibitoria de la resorción ósea, posible razón de la alta incidencia de la osteonecrosis asociada a estos medicamentos.<sup>(129)</sup>

El zoledronato, que va ser el bifosfonato más potente de todos, es el que presenta el mayor riesgo de producir la osteonecrosis de los maxilares. El pamidronato, que a pesar de ser menos potente que el alendronato y el risedronato, (tabla I) presenta mayor riesgo que estos últimos, debido a su vía de administración intravenosa. Además, que en ocasiones se administra antes de iniciar terapia con zoledronato.<sup>(2,4,27,50,61,63,89,109,122,137,141)</sup>

| Potencia Relativa | Medicación                 |
|-------------------|----------------------------|
| 1X                | Etidronato                 |
| 10X               | Clodronato<br>Tiludronato  |
| 100X              | Pamidronato                |
| 100 – 1.000X      | Alendronato                |
| 1.000 – 10.000X   | Ibandronato<br>Risedronato |
| 10.000X           | Zoledronato                |

**Tabla I.** Potencia relativa de los bifosfonatos. Tomado de Bourgeois, 2009.

El alendronato<sup>(44,59,71,74,81,139)</sup> y el risedronato, que se

administran por vía oral, generalmente, para el tratamiento de la osteoporosis<sup>(44,73)</sup> representan un riesgo de osteonecrosis de los maxilares debido al gran número de pacientes con osteoporosis que son tratados con estos medicamentos por un tiempo indefinido.<sup>(120)</sup> No se han descrito casos de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con ibandronato, administrado de forma oral o intravenoso, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia.<sup>(144)</sup>

A medida que aumenta la potencia del bifosfonato, incrementa el riesgo de la osteonecrosis de los maxilares, así como también, disminuye el tiempo medio necesario para que se presente esta entidad.<sup>(50,137)</sup>

Con relación a la vía de administración, la vía intravenosa de los bifosfonatos aminados va a resultar en una mayor exposición a la droga, debido a su mayor absorción. Por esto, pareciera ser mayor el riesgo de osteonecrosis para los pacientes en tratamiento con bifosfonatos administrados por esa vía.<sup>(18,25,93,109,111,122,129,139)</sup> Además, estos pacientes pueden presentar cofactores importantes, tales como, la medicación concomitante y las comorbilidades médicas.<sup>(50,60,137,139,140)</sup>

Los bifosfonatos administrados por vía oral se indican, en su mayoría, a mujeres bajo terapia preventiva o que presenten osteoporosis u osteopenia.<sup>(77,139)</sup> Como se dijo anteriormente, debido al número creciente de pacientes que reciben bifosfonatos por vía oral para el tratamiento de estas enfermedades; se ha incrementado la probabilidad de sufrir osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, administrados por vía oral.<sup>(77,120,122)</sup> Además, se debe considerar que, en estos pacientes el tiempo de tratamiento es indefinido y el medicamento se va a acumular en el tejido óseo, debido a la administración repetitiva.<sup>(120)</sup>

Para aclarar esta asociación, desde un enfoque patofisiológico, se pudiera hacer mediante la observación de pacientes posterior a un tratamiento prolongado con bifosfonatos administrados por vía oral. Desde un punto de vista clínico, pareciera que un grupo pequeño, pero mensurable de pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, han desarrollado la complicación asociada a la vía de administración oral del medicamento.<sup>(139)</sup>

Con respecto a la duración de la terapia, sin importar la potencia del bifosfonato, una mayor duración de la misma

pareciera estar relacionada directamente con un incremento del riesgo de osteonecrosis de los maxilares.<sup>(4,48,62,93,122,129,137)</sup> La duración de la exposición a la droga puede ser medida en términos del tiempo, el número de dosis o la dosis total.<sup>(137)</sup>

Se ha descrito que el riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, se comienza a incrementar a partir de un año de exposición a la droga.<sup>(129)</sup> En el caso de los bifosfonatos administrados por vía oral, a pesar que el riesgo es menor, éste parece aumentar cuando la duración de la terapia excede los tres años.<sup>(27,28,72,77,113,122,142)</sup> Aunque este tiempo se pudiera acortar en la presencia de ciertas comorbilidades, tales como, el uso crónico de corticoesteroides.<sup>(27,28,72,96,122,143)</sup>

Para disminuir el riesgo se ha propuesto que, si la condición sistémica lo permite, cuando la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral exceda los tres años, se interrumpa la misma por un período entre tres y seis meses antes y tres meses después, posterior a un procedimiento electivo de cirugía bucal invasiva.<sup>(72,122,143)</sup> Si esta terapia no ha llegado a este tiempo de administración, se afirma que el paciente no presenta riesgo de desarrollar la condición o que el mismo es

mínimo.<sup>(52,113,142)</sup>

Sin embargo, existe controversia a lo anteriormente planteado, Assael<sup>(139)</sup> menciona que no se ha establecido el valor de la interrupción de la terapia con bifosfonatos en la prevención del riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a intervenciones quirúrgicas. Además, Yoneda *et al.*<sup>(129)</sup> afirman que es cuestionable el efecto positivo en la prevención de la osteonecrosis de los maxilares, cuando la administración de los bifosfonatos se interrumpe por un período corto antes de un procedimiento de cirugía bucal,<sup>(129)</sup> debido a los efectos duraderos que tienen los bifosfonatos en el tejido óseo; incluso, una sola dosis de zoledronato puede tener efectos por varios años.<sup>(139)</sup>

Mas aún, se debe hacer notar que hasta los momentos no existe evidencia concreta acerca de la relación entre un período de descanso de la terapia con bifosfonatos y la reducción de la incidencia de osteonecrosis de los maxilares,<sup>(24,60,129)</sup> así como tampoco, existe una indicación clara sobre la duración de este período de descanso.<sup>(24)</sup>

En sí, tanto, la potencia del bifosfonato, como

también, la duración de la terapia con los mismos van a representar un riesgo para la osteonecrosis de los maxilares. Este riesgo se va a incrementar a medida que estos factores sean mayores.<sup>(1,4,18,20,25,27,28,48,50,60-63,72,77,89,93,109,111,113,120,122,129,137,139-143)</sup>

### 2.3.1.2. Factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, relacionados con los aspectos locales

Con respecto a los factores locales que se van a considerar como factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, podemos encontrar: la cirugía dentoalveolar,<sup>(5,10,18,22,25,28,50,61-63,69,87-89,96,99,101,102,104-106,111,122,129,137,139,145-148)</sup> la anatomía local<sup>(4,5,10,12,50,54,62,63,72,77,87,89,100,101,105,111,122,129,148)</sup> y las enfermedades bucales concomitantes.<sup>(28,50,63,93,106,122,129)</sup>

Cualquier procedimiento de cirugía dentoalveolar constituye un factor de riesgo de osteonecrosis en pacientes bajo terapia con bifosfonatos, especialmente si estos son aminados y se administran por vía intravenosa.<sup>(18,22,96,99,122,137,145)</sup> Se cree que en estos pacientes, el riesgo es siete veces mayor que en aquellos en donde no se realizan procedimientos quirúrgicos

tales como: la exodoncia, la cirugía periapical y periodontal<sup>(122,129)</sup> y la colocación de implantes dentales.<sup>(2,7,28,54,55,60,63,122,124,125,129)</sup> Todos estos procedimientos van a generar un trauma o una lesión inflamatoria del hueso alveolar, que va a provocar que el mismo necesite remodelarse para cicatrizar.<sup>(28)</sup>

La respuesta del hueso ante una lesión, ya sea por un trauma quirúrgico o una inflamación, es resorción y remodelado. Si se inhibe esta respuesta por la acción de los bifosfonatos en los osteoclastos, puede que el hueso no cicatrice y se torne necrótico.<sup>(28)</sup> Aunque cabe destacar que la intervención que hasta los momentos ha mostrado un verdadero incremento del riesgo, es la exodoncia.<sup>(5,10,25,50,61-63,69,88,89,99,101,102,104-106,111,139,147,148)</sup>

La realización de una exodoncia, va a dejar el alvéolo expuesto a los microorganismos de la cavidad bucal. Situación que pudiera favorecer la infección del tejido óseo y el desarrollo de un proceso de osteonecrosis. (Gráfico 22) Por eso, se ha propuesto que cuando se realice una exodoncia en un paciente en terapia con bifosfonatos, ésta se lleve a cabo mediante un colgajo que permita cerrar la herida. De esta manera, se cree

que se pueda limitar la contaminación bacteriana.<sup>(145)</sup>



**Gráfico 22.** Zonas de exodoncias previas sin cicatrizar, con hueso alveolar expuesto. Tomado de Ruggiero et al., 2006.

Igualmente, se ha demostrado que los enjuagues de clorhexidina al 0,12%, la eliminación de la placa dental y otros irritantes locales y la terapia con antibióticos previa a la realización de la exodoncia, son efectivos en la disminución del riesgo de la osteonecrosis. Sobre todo si se combinan con una técnica quirúrgica con un mínimo trauma, una desbridación minuciosa del alvéolo y un cierre adecuado del colgajo.<sup>(149)</sup>

Con relación a la anatomía local, se ha observado que la incidencia de lesiones producto de la osteonecrosis es el doble en la mandíbula que en el maxilar.<sup>(4,5,10,12,50,54,62,63,72,77,89,100,101,105,111,122,129,148)</sup> Adicionalmente, se puede encontrar que estas lesiones se producen, en la mayoría de los casos, en zonas de prominencias óseas cubiertas por una

mucosa delgada tales como: la exostosis ósea y el reborde milohioideo.<sup>(54,87,122,129)</sup>

También, los pacientes con historia de algún tipo de enfermedad dental inflamatoria, como por ejemplo, la periodontitis o los abscesos dentales o periodontales, van a tener un riesgo siete veces mayor de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.<sup>(28,122,129)</sup>

La comorbilidad dental más común es la periodontitis activa.<sup>(28,50,63,93,106)</sup> Este proceso inflamatorio, inducido por bacterias, estimula el remodelado activo del hueso alveolar. La tasa de resorción ósea va a exceder a la aposición de tejido óseo nuevo y va a generar una pérdida ósea. Sin embargo, ante la acumulación de los bifosfonatos en el hueso alveolar se inhibe el proceso de remodelado óseo y se produce necrosis en vez de pérdida.<sup>(28)</sup>

Hasta la fecha, sólo si se evita la realización de procedimientos dentales invasivos innecesarios, se optimiza la salud bucal y se controlan los cofactores identificados como contribuyentes de la osteonecrosis de los maxilares se puede lograr disminuir el riesgo de que se presente esta condición.<sup>(139)</sup>

### 2.3.1.3. Factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, relacionados con los aspectos demográficos y sistémicos

Entre los factores demográficos y sistémicos que se encuentran relacionados con el riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos se encuentran: la edad,<sup>(62,63,105,122,125)</sup> la raza,<sup>(122,125,148)</sup> el diagnóstico de cáncer con o sin osteoporosis,<sup>(4,5,10,22,25,50,63,104,105,111,122,125,129,141,147)</sup> el uso de agentes quimioterapéuticos<sup>(25,62,63,96,125,139,141)</sup> y la terapia con corticoesteroides.<sup>(25,28,52,62,72,77,96,114,122)</sup> También, se consideran otras comorbilidades como: el cigarrillo,<sup>(63,114,122,125,141)</sup> la obesidad<sup>(125,139,141)</sup> y la diabetes *mellitus*.<sup>(22,52,95,105,122,125)</sup> El género no se ha asociado, de forma estadísticamente significativa, con el riesgo de desarrollar la enfermedad.<sup>(125,148)</sup>

Con relación a la edad, se ha observado que en los pacientes con mieloma múltiple, que son tratados con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, el riesgo de osteonecrosis de los maxilares se incrementa en un 9%, en cada década que transcurre.<sup>(62,63,105,122,125)</sup> Con respecto a la raza, Badros *et al.*<sup>(148)</sup> encontraron, en un estudio realizado en la Universidad de Maryland, que, aunque no es concluyente,

pareciera ser que las personas de raza blanca tienen una mayor probabilidad de desarrollar osteonecrosis de los maxilares, que las personas de raza negra.

Debido a que la mayoría de los pacientes con cáncer reciben drogas antineoplásicas, esteroides o radioterapia, que son tratamientos que interrumpen la función inmunológica, el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares es elevado.<sup>(129)</sup> Más aún, estos pacientes, frecuentemente, están en terapia con dosis altas de bifosfonatos, para el tratamiento de complicaciones esqueléticas que incluyen: la metástasis ósea, la ostealgia y la hipercalcemia.<sup>(4,5,10,22,25,50,63,104,105,111,129,141,147)</sup>

Además, en estos casos, múltiples factores pudieran estar en juego para el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares. La terapia con bifosfonatos por vía intravenosa está indicada, como se dijo anteriormente, para el manejo del cáncer, por esto es difícil lograr separar los efectos que tienen los bifosfonatos administrados por esta vía y el cáncer *per se*, sobre el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares.<sup>(137)</sup>

Los pacientes con enfermedades malignas pueden estar en

tratamiento con diversos agentes quimioterapéuticos, que al combinarse con los bifosfonatos administrados por vía intravenosa, también, van a incrementar las probabilidades de desarrollar osteonecrosis de los maxilares.<sup>(25,62,63,96,122,125)</sup>

Hay algunos pacientes, en su mayoría de género femenino, que pueden tener una condición reumatológica, tal como, la artritis reumatoidea, la polimiositis o el lupus eritematoso, que requieren el uso de prednisona para el manejo de su enfermedad y se encuentran en terapia con bifosfonatos administrados de forma oral, para tratar la osteoporosis inducida por dichos esteroides.<sup>(28)</sup>

Los corticoesteroides en general<sup>(25,28,52,62,72,96,114,122,125)</sup> y particularmente la prednisona, incrementan la toxicidad de los bifosfonatos y por consiguiente también el riesgo de osteonecrosis de los maxilares.<sup>(28)</sup> La prednisona no va a producir osteonecrosis por sí sola, pero si puede acelerar el comienzo de la exposición ósea al combinarse con los bifosfonatos. Así como también, pueden incrementar la severidad de la condición y el tiempo de recuperación, cuando se interrumpa el tratamiento con los bifosfonatos.<sup>(28,77)</sup>

El impacto de las comorbilidades está restringido al acortamiento del tiempo, en el cual se va a presentar tejido óseo expuesto clínicamente y al incremento de la tasa de progresión y el grado de severidad de la condición.<sup>(28)</sup> Es posible que algunas enfermedades asociadas, que comprometan el suministro sanguíneo, el metabolismo celular, la oxigenación y la respuesta inmune pudieran jugar un papel importante como cofactores en el inicio y el desenlace de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.<sup>(139)</sup>

El cigarrillo pareciera ser un factor de riesgo importante,<sup>(63,105,114,122,125,141)</sup> así como también la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la anemia, la aterosclerosis y otras enfermedades que afectan el transporte de oxígeno a los tejidos, que pudiera jugar un papel determinante en el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares.<sup>(139)</sup>

Con respecto a la obesidad, se ha observado que, en pacientes con cáncer que reciben terapia con bifosfonatos por vía intravenosa, la obesidad pudiera representar un factor de riesgo de osteonecrosis de los maxilares.<sup>(125,141)</sup> Aunque, no está clara la relación entre ambas, se necesitan más estudios para

determinar el papel exacto de la obesidad en el desarrollo de esta condición.<sup>(141)</sup>

La diabetes *mellitus* es una enfermedad que se asocia, generalmente, con una isquemia microvascular del tejido óseo, una disfunción de las células endoteliales, una disminución en la tasa del remodelado óseo y una inducción de la apoptosis de los osteoblastos y los osteocitos. Se cree que en un estado diabético se encuentra alterada la formación de tejido óseo nuevo y su integridad microestructural, esto provoca un incremento del riesgo de fractura y una inadecuada regeneración ósea posterior a una lesión. La terapia con bifosfonatos, al retardar la cicatrización,<sup>(95)</sup> pudiera exacerbar todas estas condiciones y así, aumentar la probabilidad de producir osteonecrosis de los maxilares.<sup>(22,52,95,105,122,125)</sup>

Por todo lo anterior, es importante que en aquellos pacientes en tratamiento con bifosfonatos, que presenten factores de riesgo demográficos y sistémicos de desarrollar osteonecrosis de los maxilares, se realice una evaluación rigurosa, debido a la gran probabilidad que tienen de desarrollar la misma.<sup>(141)</sup>

#### 2.3.1.4. Factores de riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, relacionados con los aspectos genéticos

Resulta interesante el determinar si los factores genéticos están asociados o no con la aparición de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.<sup>(129,137,150,151)</sup> Como sólo una minoría de los pacientes tratados con bifosfonatos desarrolla osteonecrosis, es posible que una variación genética individual en el metabolismo de las drogas o en la homeostasis del tejido óseo, pudiera conferir susceptibilidad o resistencia a desarrollar esta complicación.<sup>(151)</sup>

Se ha observado que algunos individuos responden de forma diferente cuando son expuestos al mismo medicamento.<sup>(137)</sup> Se demostró que una perturbación genética, tal como, un polimorfismo de un solo nucleótido del gen CYP2C8, está asociada con la osteonecrosis de los maxilares en pacientes con mieloma múltiple tratados con bifosfonatos, por vía intravenosa. Se identificaron 4 polimorfismos diferentes de un solo nucleótido, que eran estadísticamente significativos, en comparación con el grupo control. Todavía no se conoce como ocurre este efecto, debido a que no existen estudios funcionales que comparen conformaciones genéticas diferentes.<sup>(150,151)</sup>

A diferencia de los otros factores de riesgo ya citados, este factor de riesgo farmacogenético permite orientar el enfoque hacia un mecanismo subyacente que pudiera estar involucrado en el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares, en pacientes tratados con bifosfonatos.<sup>(137)</sup>

Aunque, el gen CYP2C8, probablemente, no juegue ningún papel en el metabolismo de los bifosfonatos, porque estos no experimentan modificaciones químicas ni físicas,<sup>(137,150)</sup> ese gen si está involucrado en el metabolismo del ácido araquidónico y es posible que juegue un papel en la regulación del tono vascular. Una interrupción de esta ruta pudiera resultar en una disminución en la vascularidad del tejido óseo afectado y en el incremento del riesgo de osteonecrosis. Además, como el gen CYP2C8, también, está relacionado con la síntesis del colesterol, que afectaría el proceso de diferenciación de los osteoblastos y evitaría la modificación lipídica de las proteínas de señalización asociadas con la muerte de los osteoclastos.<sup>(137)</sup>

Estos hallazgos sugieren la existencia de un factor de riesgo genético que pudiera favorecer el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares, asociada a la terapia con bifosfonatos, en cierto subgrupo de pacientes específicos, que en

este caso parecen ser aquellos con un polimorfismo específico del gen CYP2C8.<sup>(151)</sup>

Por todo lo anterior, es necesario realizar más estudios de forma independiente que puedan confirmar estos hallazgos<sup>(150,151)</sup> y que, de igual manera, traten de explicar los eventos genéticos y la función que estos puedan tener en el mecanismo para el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.<sup>(151)</sup>

2.3.2. Evaluación del riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, mediante la medición del telopéptido carboxilo terminal (CTX) en el suero

La evaluación del riesgo de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos es un reto clínico clave. Una vez que se establece el diagnóstico, la mayoría de los pacientes desarrollará una condición severa y dolorosa, de duración indefinida. De este modo, el establecimiento de las estrategias preventivas debe ser el objetivo central.<sup>(97)</sup>

Para realizar la evaluación del riesgo, se van a utilizar los indicadores del riesgo, es decir, una característica que está

asociada con un riesgo elevado de presentar una enfermedad o condición, pero que pudiera no ser un componente de la cadena causal de la misma y no se deben usar para definir intervenciones.<sup>(22)</sup>

En este sentido, la medición de marcadores bioquímicos en muestras de orina o de sangre son indicadores, más rápidos y sensibles, de cambios en la resorción ósea.<sup>(97)</sup> Durante la resorción ósea, el colágeno tipo I dominante es degradado y se libera el telopéptido carboxilo terminal, conocido como CTX. En pacientes con una tasa alta de recambio óseo, los niveles de CTX son elevados. Por el contrario, cuando el recambio óseo está disminuido como consecuencia de los bifosfonatos, la medida del CTX es menor.<sup>(97,152)</sup> Por todo esto, el CTX es uno de los marcadores bioquímicos más sensibles y específicos al tratamiento con bifosfonatos.<sup>(13)</sup>

La medida del CTX en el suero se puede utilizar para evaluar el riesgo de desarrollar osteonecrosis, antes de realizar cualquier procedimiento de cirugía bucal, que involucre el área del maxilar y la mandíbula.<sup>(98,152)</sup> En general, los pacientes que reciben la droga por vía intravenosa tienen niveles más bajos de CTX, así como también, aquellos que ya presentan osteonecrosis

de los maxilares.<sup>(77,97,153,154)</sup>

Cuando los bifosfonatos son administrados por vía intravenosa, no es posible establecer una correlación entre el número, el tamaño y la severidad de las lesiones, con respecto al tiempo de duración de la terapia y los niveles de CTX.<sup>(77,153)</sup> Esto refuerza el concepto de que la acumulación en el tejido óseo de los bifosfonatos administrados por vía intravenosa es mayor que por vía oral.<sup>(77)</sup>

En los casos de pacientes con osteonecrosis de los maxilares, asociada a la terapia con bifosfonatos por vía oral, algunos estudios han encontrado que existe una correlación directa entre el número, el tamaño y la severidad de las lesiones con respecto al tiempo de duración de la terapia<sup>(77)</sup> y los niveles de CTX.<sup>(98)</sup>

Los valores que se corresponden con un riesgo mínimo serán iguales o mayores a 150 pg/mL, entre 150 y 100 pg/mL se corresponden con un riesgo moderado y valores inferiores a 100 pg/mL representan un riesgo alto de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.<sup>(27,28,77,98)</sup> (Tabla II)

| <b>Valor del telopéptido carboxilo terminal</b> | <b>Riesgo de osteonecrosis de los maxilares</b> |
|---|---|
| 300 – 600 pg/mL<br>(normal)                     | Ninguno   |
| 150 – 299 pg/mL                                 | Ninguno o mínimo                                |
| 101 – 149 pg/mL                                 | Moderado  |
| ≤ 100 pg/mL                                     | Alto  |

**Tabla II.** Valoración del riesgo a través de exámenes de laboratorio, para pacientes que están en tratamiento con bifosfonatos por vía oral. Tomado de Marx, 2007.

Para evitar la logística y la inexactitud de las técnicas de recolección de orina, es preferible utilizar la medida del CTX obtenida en el suero. Ésta puede identificar cambios en el remodelado óseo, hasta dos semanas, antes que las pruebas de densitometría ósea.<sup>(28)</sup>

Igualmente, se ha encontrado que en pacientes sanos que no reciben terapia con bifosfonatos, los niveles de CTX permanecen relativamente constantes, con mínimos cambios espontáneos, en comparación con aquellos que han sido tratados con bifosfonatos. Esta característica le otorga una mayor utilidad clínica a este marcador bioquímico.<sup>(155)</sup>

Para obtener la medida del CTX en el suero, se requiere una muestra de sangre tomada por la mañana en ayunas, debido a que las variaciones diurnas causan que sus niveles se eleven

en la tarde y en la noche.<sup>(28,77,97)</sup> Esta medida va a proporcionar los niveles en el suero de un fragmento de telopéptido carboxilo terminal, de una cadena entrecruzada específica del colágeno tipo I del tejido óseo, que se separa del mismo por los osteoclastos, durante la resorción ósea.<sup>(28,77)</sup> El colágeno tipo I es el componente orgánico estructural del tejido óseo, que representa un 98% del total de las proteínas que constituyen el mismo.<sup>(77)</sup>

Como se dijo anteriormente, si los niveles de CTX son iguales o mayores de 150 pg/mL el riesgo de osteonecrosis de los maxilares, posterior a un procedimiento quirúrgico, en pacientes en terapia con bifosfonatos es mínimo. Por el contrario, cuando los niveles son menores de 150 pg/mL, se recomienda posponer cualquier cirugía e interrumpir el tratamiento con bifosfonatos, para así evaluar la efectividad de esta interrupción. Esto se realizará mediante la repetición del CTX entre tres y seis meses después de la misma.<sup>(52)</sup>

Se ha señalado que la interrupción de la terapia con bifosfonatos, se relaciona con una mejoría significativa de los valores de CTX, en todos los pacientes.<sup>(77,79,97,154)</sup> Con una tasa promedio de incremento mensual de 25,9 pg/mL;<sup>(77)</sup> 66,2

pg/mL;<sup>(79)</sup> 26,4 pg/mL<sup>(97)</sup> y 20 pg/mL respectivamente.<sup>(154)</sup> Con base en esto, la duración del período de interrupción dependerá de la medida inicial de CTX y del nivel del riesgo que se quiera manejar antes de realizar cualquier procedimiento quirúrgico.<sup>(77,97)</sup> Estos hallazgos son de gran importancia pues demuestran que existe una recuperación clínica del tejido óseo en respuesta al período de interrupción de la terapia con bifosfonatos.<sup>(77)</sup>

No obstante, hasta los momentos no existen suficientes bases científicas que demuestren la completa confiabilidad del CTX, para identificar pacientes en riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.<sup>(29,52,54,79,97,146,152,156)</sup> Incluso, Lee y Suzuki<sup>(79)</sup> afirman que no hay una correlación directa y precisa entre los valores de CTX obtenidos previo a la realización de procedimientos quirúrgicos y el riesgo de desarrollar la enfermedad;<sup>(79)</sup> por tanto su utilidad es cuestionable.<sup>(29,52,54,79,97,146,152,156)</sup>

Hay que tener en cuenta que este marcador es un reflejo del recambio de todo el tejido óseo y no va a ser específico para el maxilar y la mandíbula, donde se sospecha que la tasa de

recambio óseo pudiera estar más inhibida, por la exposición a los bifosfonatos. Además, desde una perspectiva más práctica, el uso del CTX, para determinar el nivel de inhibición de recambio óseo, tendría un mayor significado sólo si se compara con una medida base, obtenida antes del uso de la droga, situación que es difícil de lograr en la práctica clínica.<sup>(54)</sup>

Debe existir un completo entendimiento sobre el significado de los valores de CTX, por este motivo esta información se debe interpretar con precaución.<sup>(52,152)</sup> Dependiendo de los niveles de CTX, para decidir sobre la realización de procedimientos quirúrgicos, en los pacientes en tratamiento con bifosfonatos, podría resultar en una toma de decisión equivocada.<sup>(146)</sup>

Más aun, en el momento de realizar la evaluación de riesgo de desarrollar la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos con base a los niveles de CTX, este se debe considerar, conjuntamente, con los múltiples factores de riesgo, descritos anteriormente, de manera de obtener una evaluación completa,<sup>(79,156)</sup> que no se base sólo en un marcador bioquímico que no es específico para el maxilar y la mandíbula.<sup>(54)</sup>

## **2.4. Estrategias de tratamiento para los pacientes en riesgo o que han desarrollado osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos**

Las estrategias de tratamiento para los pacientes que están en riesgo o que han desarrollado osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos van a variar dependiendo del riesgo y el estadio de la condición. El énfasis principal está dirigido a disminuir el riesgo individual de desarrollar la misma.<sup>(54)</sup>

Aunque un pequeño porcentaje de los pacientes que reciben bifosfonatos desarrollan osteonecrosis de los maxilares de forma espontánea, la mayoría de los pacientes afectados experimentan esta complicación posterior a una cirugía dentoalveolar, tal como: una exodoncia, la colocación de implantes dentales o una cirugía apical.<sup>(54,55)</sup>

Por tanto, las estrategias del tratamiento odontológico van a tener como objetivo optimizar la salud bucal de aquellos pacientes que van a recibir o reciben bifosfonatos.<sup>(54,55)</sup> Sin importar el escenario clínico, el cuidado periodontal,<sup>(28)</sup> el control de caries y la odontología restauradora conservadora se deben indicar para todos los pacientes que van a recibir o que reciben

bifosfonatos, con la finalidad de mantener de forma funcional los dientes sanos.<sup>(54,55,63,122,125,157,158)</sup>

Como se mencionó anteriormente, cuando sea necesario la realización de un procedimiento quirúrgico, si la condición sistémica lo permite, se recomienda que, cuando la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral exceda los tres años, se interrumpa la misma por un período entre tres y seis meses antes y tres meses después del procedimiento, con la finalidad de disminuir el riesgo de osteonecrosis de los maxilares,<sup>(72,122,143)</sup> aunque, se debe tener en cuenta que este período de suspensión de la droga no se ha definido de manera concluyente, situación que requiere mayor investigación.<sup>(24,60,129)</sup> Cuando los bifosfonatos se administran por vía intravenosa, la interrupción de la terapia no ofrece grandes beneficios. Esto debido a la mayor fijación de estos medicamentos cuando se administran por esta vía.<sup>(55)</sup>

En los casos en los que se ha implantado la osteonecrosis, el objetivo principal del tratamiento será el de preservar la calidad de vida, mediante el control del dolor, el manejo de la infección y la disminución de la progresión y de la aparición de nuevas áreas de necrosis.<sup>(54,129)</sup>

Por todo lo anterior, las estrategias de tratamiento para los pacientes en riesgo o que han desarrollado osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos estarán dirigidas a los siguientes grupos de pacientes: los que van a iniciar la terapia con bifosfonatos, los que se encuentran en riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos administrados de forma oral o intravenosa y se encuentran asintomáticos y los que han desarrollado osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos.<sup>(122,125)</sup>

2.4.1. Estrategias de tratamiento dirigidas a prevenir el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares, para los pacientes que van a iniciar terapia con bifosfonatos

En el caso de los pacientes que están por iniciar la terapia con bifosfonatos, las estrategias de tratamiento dirigidas a prevenir el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares van a depender del tipo de bifosfonato, el grado de exposición y la vía por la cual se indicará la administración de la droga.<sup>(28,54,55,60,63,122,124,125,157,158)</sup>

Para aquellos pacientes que van a iniciar el tratamiento con bifosfonatos por vía oral, no existen precauciones específicas

antes del tratamiento, sin embargo, es prudente estimular a estos pacientes para que mantengan una salud bucal óptima.<sup>(54)</sup> La prevención de la osteonecrosis de los maxilares requiere de una cooperación y comunicación mutua y cercana entre el médico tratante y el equipo odontológico.<sup>(28)</sup>

Ahora bien, si aproximadamente un 75% de los pacientes en tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa desarrollan osteonecrosis de los maxilares en respuesta a un trauma durante un procedimiento quirúrgico o una enfermedad dental inflamatoria, la estrategia más efectiva será evitar la necesidad de cualquier cirugía invasiva, posterior al inicio de la terapia con bifosfonatos y eliminar cualquier patología dental inflamatoria.<sup>(28)</sup>

En estos pacientes se deben implementar estrategias de tratamiento similares a las empleadas en los protocolos para la prevención de la osteoradionecrosis en donde, si la condición sistémica lo permite, el inicio de la terapia se debe retrasar hasta que la salud bucal sea optimizada.<sup>(54,55,60,122,124,125,157)</sup>

Hay que realizar exámenes, tanto radiográfico como clínico,

para detectar infecciones dentales y periodontales potenciales.<sup>(54,63,124,157,158)</sup> Específicamente, se deben extraer los dientes no restaurables y aquellos con un pronóstico reservado antes de iniciar el tratamiento,<sup>(54,55,122,124,125,157,158)</sup> así como también, se debe completar cualquier procedimiento invasivo para alcanzar una salud periodontal óptima.<sup>(122,157)</sup> La administración de los bifosfonatos se puede iniciar una vez que exista evidencia clínica de cicatrización ósea en los sitios donde se realizaron las exodoncias de los dientes comprometidos.<sup>(54,122,125)</sup>

Los pacientes con prótesis parciales removibles y totales se deben evaluar para asegurar un ajuste adecuado de las mismas<sup>(158)</sup> y que no existan áreas de trauma a las mucosas, especialmente a lo largo de la región del flanco lingual.<sup>(55,122,125)</sup>

En todos estos casos, es importante que los pacientes reciban una educación adecuada sobre el papel de la higiene bucal y de las evaluaciones odontológicas periódicas. Se les debe instruir específicamente para que informen sobre cualquier dolor, presencia de exudado o hueso expuesto.<sup>(55,60,122,125,157,158)</sup>

#### 2.4.2. Estrategias de tratamiento para los pacientes en riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral y que se encuentran asintomáticos

Los pacientes que se encuentran en tratamiento con bifosfonatos por vía oral se pueden encontrar en riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares, aunque en menor grado en comparación con aquellos que están recibiendo la terapia por vía intravenosa.<sup>(55,122,125)</sup> Es probable que la posibilidad de complicaciones en estos individuos esté relacionada con el tiempo de duración de la exposición a la droga<sup>(55)</sup>. Este riesgo pareciera que se incrementa cuando la duración de la terapia excede los 3 años.<sup>(28,122,125)</sup>

En los casos de individuos que están en terapia por menos de tres años y no presentan ningún factor de riesgo asociado, no es necesario alterar o retrasar ningún procedimiento quirúrgico planificado.<sup>(54,122,125)</sup> Esto incluye cualquier procedimiento quirúrgico que se vaya a realizar en el maxilar o la mandíbula por cirujanos bucales, maxilofaciales, periodoncistas y cualquier otro especialista.<sup>(122,125)</sup>

No obstante, se sugiere que en aquellos pacientes que van

a recibir tratamiento con implantes dentales, en el consentimiento informado se explique la posibilidad de la pérdida de los mismos y el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares, si el paciente continúa el tratamiento con bifosfonatos.<sup>(28,122,125)</sup> Estos pacientes se deben evaluar periódicamente. También, es conveniente contactar al médico tratante para que evalúe la posibilidad de alternar la dosis, tomar períodos de descanso de la droga o prescribir un tratamiento alternativo.<sup>(122,125)</sup>

Cuando los pacientes han estado en tratamiento con bifosfonatos por menos de tres años y han tomado corticoesteroides de forma concomitante o han estado en tratamiento con bifosfonatos por más de tres años, con o sin la combinación de un tratamiento con corticoesteroides, se debe contactar al médico tratante para manejar la posibilidad de discontinuar el bifosfonato. Se cree que una interrupción de la terapia por al menos tres meses, antes de cualquier procedimiento quirúrgico podría ser suficiente,<sup>(54,122,125)</sup> si la condición sistémica lo permite.<sup>(122,125)</sup> Aunque, hay que considerar que hasta los momentos, no se ha definido la duración exacta de ese período de interrupción de la droga, situación que requiere más investigación.<sup>(24,60,129)</sup>

No se deberá reiniciar el tratamiento con bifosfonatos hasta que haya ocurrido una adecuada cicatrización ósea.<sup>(54,122,125)</sup> Esta estrategia está basada en la hipótesis que el uso de corticoesteroides de forma concomitante puede incrementar el riesgo de osteonecrosis y que, como se dijo anteriormente, un período de descanso de la droga puede mitigar este riesgo. Se requieren estudios prospectivos a largo plazo para establecer la eficacia de la interrupción de la terapia con bifosfonatos en reducir el riesgo de osteonecrosis de los maxilares en estos pacientes.<sup>(125)</sup>

Hay que recordar que los corticoesteroides,<sup>(25,28,52,62,72,96,114,122,125)</sup> particularmente la prednisona, van a incrementar la toxicidad de los bifosfonatos.<sup>(28)</sup> La prednisona no va producir osteonecrosis de los maxilares por sí sola, pero si puede acelerar el comienzo de la exposición ósea al combinarse con los bifosfonatos.<sup>(28,77)</sup>

Todos los individuos expuestos a los bifosfonatos, de cierta manera, van a estar en una categoría de riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares, pero no por ello van a requerir un tratamiento. Sin embargo, debemos informar a estos pacientes sobre los riesgos de desarrollar esta complicación. A

medida que exista más información disponible y se obtenga una mejor evidencia, se podrán actualizar y modificar estas estrategias, de ser necesario.<sup>(125)</sup>

2.4.3. Estrategias de tratamiento para los pacientes en riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa y que se encuentran asintomáticos

En la actualidad, tanto los odontólogos como los médicos, están conscientes del riesgo que el tratamiento con bifosfonatos, por vía intravenosa, representa para el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares. Sería recomendable que estos pacientes se refieran a un odontólogo con experiencia, para que se le realice un examen inicial y una planificación de controles periódicos,<sup>(28,63)</sup> con la finalidad de mejorar y mantener su salud bucal.<sup>(54,55)</sup>

El equipo odontológico debe evaluar cuidadosamente la cavidad bucal en busca de la presencia de tejido óseo expuesto, particularmente, en la cortical lingual de la mandíbula y las áreas de torus. Se recomienda la realización de una radiografía panorámica u otras pruebas imagenológicas para observar la presencia de osteolisis obvia y cualquier incremento,

generalizado, en la densidad del hueso alveolar.<sup>(28,63)</sup> La meta en el tratamiento dental para un paciente que está en terapia con bifosfonatos por vía intravenosa es la de alcanzar o mantener una salud bucal óptima y prevenir el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares.<sup>(28)</sup>

Por tanto, se deben evitar los procedimientos dentales invasivos, como las exodoncias, la cirugía periodontal, la colocación de implantes dentales y la cirugía apical.<sup>(2,28,54,55,60,63,122,124,125)</sup> Incluso, se ha recomendado que si un diente no es restaurable, es preferible realizar el tratamiento endodóntico y la amputación de la porción coronal, antes que la exodoncia.<sup>(2,28,55,60,63,124,157,158)</sup> De forma similar, los dientes con movilidad leve se deben ferulizar antes que extraer.<sup>(28,63)</sup>

En caso que se presente movilidad dentaria severa o abscesos, es probable que se haya iniciado un proceso de osteonecrosis y que el hueso expuesto esté cubierto por un tejido de granulación inflamatorio. En esta situación, el tratamiento de elección es la exodoncia y la prescripción de una cobertura con antibiótico. No obstante, se debe informar al paciente del riesgo significativo de desarrollar la osteonecrosis, resulta de particular importancia el papel del consentimiento informado.<sup>(28,63)</sup>

Igualmente, se ha descrito que el uso de la fibrina rica en plaquetas, obtenida de una muestra de sangre del paciente, posterior a la realización de una exodoncia, es una alternativa de tratamiento favorable para disminuir el riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, dado que mejora de forma significativa la cicatrización de los tejidos y la regeneración ósea.<sup>(159)</sup>

Aunque la cirugía electiva en el área de los maxilares, como podría ser la colocación de implantes dentales, no es aconsejable, estos pacientes pueden recibir tratamiento odontológico, como por ejemplo, profilaxis rutinaria o procedimientos restauradores no invasivos.<sup>(2,28,124,157,158)</sup> De haber enfermedad periodontal, se debe tratar de forma no quirúrgica, combinado con enjuagues de gluconato de clorhexidina al 0,12% y si es necesario, también se puede utilizar doxiciclina.<sup>(28)</sup> Igualmente, se deben chequear las prótesis existentes buscando la presencia de zonas de presión que pudieran producir úlceras y asegurar un ajuste adecuado de las mismas.<sup>(28,54,63,124,157,158)</sup>

La suspensión temporal de la terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, antes de la realización de un

procedimiento quirúrgico como la exodoncia, no ofrece un beneficio a corto plazo, debido a la permanencia de estos agentes, dentro del tejido óseo, por un largo período. Además, se debe enfatizar que no se han determinado los beneficios de la interrupción de la terapia a largo plazo.<sup>(54)</sup>

El objetivo principal para todos estos pacientes, que ya iniciaron el tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa, es mantener una buena higiene y un cuidado bucal adecuado para así prevenir el desarrollo de enfermedades, que pudieran requerir algún tipo de procedimiento quirúrgico para su resolución.<sup>(55,124)</sup>

#### 2.4.4. Estrategias de tratamiento para los pacientes que han desarrollado osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos

En términos generales, el manejo de los pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos puede ser bastante desafiante y controversial.<sup>(54, 106,120)</sup> Esto se debe a que todavía no está completamente clara la patogénesis de esta condición y no se ha desarrollado un método terapéutico absolutamente efectivo. En realidad, a veces la mayoría de las intervenciones quirúrgicas resultan en un

incremento del área de hueso expuesto,<sup>(54,120)</sup> de aquí la importancia de enfatizar en la prevención.<sup>(69)</sup>

El objetivo principal del tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares en estos pacientes es preservar la calidad de vida, mediante la eliminación del dolor, el control de la infección, tanto de los tejidos blandos, como de los duros y la disminución de la progresión o la incidencia de las áreas de necrosis ósea.<sup>(54,55,63)</sup> La identificación temprana de esta condición permitirá que se inicien medidas que pudieran prevenir la progresión de la misma, así como también lograr un mejor resultado del tratamiento.<sup>(160)</sup>

Cuando el tratamiento con bifosfonatos es administrado por vía oral, la interrupción del mismo, en pacientes con osteonecrosis de los maxilares, está relacionada con una mejoría gradual de esta situación.<sup>(101,122,125)</sup> Si la condición sistémica lo permite, se debe realizar una modificación o cesación de la administración de las drogas, siempre previa consulta con el médico tratante y el paciente.<sup>(122,125,158)</sup> La interrupción del tratamiento de 6 a 12 meses puede resultar en un secuestro óseo espontáneo o una resolución posterior a un procedimiento de desbridación.<sup>(101,122,125)</sup> (Gráfico 23 y 24)

Para prevenir la extensión de las áreas existentes de necrosis ósea y el desarrollo de nuevas lesiones, se debe evitar los procedimientos de cirugía electiva en el área dentoalveolar. Esto debido a que los sitios quirúrgicos van a ser los más susceptibles a convertirse en áreas nuevas de tejido óseo necrótico expuesto.<sup>(54,55,60,124)</sup>



**Gráfico 23.** Tejido óseo expuesto en un paciente sometido a tratamiento durante 5 años con Fosamax®. CTX = 64 pg/mL. Tomado de Marx, 2007.



**Gráfico 24.** Desbridamiento local de un sequestro óseo que se separó del hueso sano, después de 6 meses de interrumpir el tratamiento con Fosamax®. CTX = 212 pg/mL. Tomado de Marx, 2007.

Marx<sup>(28)</sup> afirma que después de la recuperación de una osteonecrosis de los maxilares, asociada a la terapia con

bifosfonatos administrados por vía oral, se espera que el hueso remanente sea viable. La restauración de la zona resultante de hueso y dientes perdidos se podrá rehabilitar con prótesis fijas dentosoportadas y prótesis parcial removible, si el paciente va a reiniciar el tratamiento con el medicamento. En caso que la terapia se detenga o se sustituya de forma definitiva, se podría pensar en la colocación de implantes dentales oseointegrados, para la rehabilitación con prótesis implantosoportada.

En el caso de los bifosfonatos administrados por vía intravenosa, la interrupción de la terapia no ofrece beneficios a corto plazo. No obstante, si la condición sistémica lo permite, la interrupción de la misma por un tiempo prolongado, pudiera ser beneficiosa para estabilizar las zonas establecidas de necrosis, reducir el riesgo de que se desarrollen nuevas zonas y mejorar los síntomas clínicos.<sup>(102,103,122,125)</sup> Aunque, en el caso de los pacientes oncológicos que se benefician, enormemente, de los efectos terapéuticos de los bifosfonatos al controlar el dolor óseo y la incidencia de fracturas patológicas, esta interrupción no garantiza un impacto importante en la progresión y el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares. Más bien, esto pudiera producir una recurrencia del dolor óseo y una progresión de la metástasis.<sup>(55)</sup>

La Asociación Americana de Cirujanos Bucales y Maxilofaciales, en el año 2007<sup>(122)</sup> y en el año 2009,<sup>(125)</sup> así como también, El Comité Aliado del Grupo de Trabajo de la Sociedad Japonesa para la Investigación Ósea y Mineral, La Sociedad Japonesa de Osteoporosis, La Sociedad Japonesa de Periodoncia, La Sociedad Japonesa de Radiología Bucal y Maxilofacial y La Sociedad Japonesa de Cirujanos Bucales y Maxilofaciales, en el año 2010,<sup>(129)</sup> señalan que en el momento en que se diagnostica la osteonecrosis de los maxilares, asociada a la terapia con bifosfonatos, ésta se debe tratar, de acuerdo a su estadio o severidad.<sup>(122,125,129)</sup> Como ya se mencionó, tenemos: a) estadio de pacientes en riesgo,<sup>(122,125)</sup> b) estadio 0,<sup>(125,129)</sup> c) estadio 1, d) estadio 2 y e) estadio 3.<sup>(122,125,129)</sup>

a) Estadio de pacientes en riesgo, donde no hay presencia aparente de tejido óseo y los pacientes están asintomáticos. Como se dijo anteriormente, es importante educar a los mismos sobre las características de la complicación y el riesgo que desarrollen la misma,<sup>(28,72,122,125,129)</sup> así como también, mantener una adecuada higiene bucal y salud dental a través de la evaluación rutinaria y el cuidado preventivo.<sup>(28,72,129)</sup>

b) Estadío 0, donde se encuentran los pacientes sin evidencia de tejido óseo necrótico, pero con síntomas no específicos<sup>(125,129,139)</sup> o hallazgos clínicos y radiográficos, tales como, dolor dental de causas desconocidas, dolor óseo sordo especialmente en el cuerpo de la mandíbula, que se puede extender a la articulación temporomandibular, dolor del seno maxilar que puede estar asociado con la inflamación y el engrosamiento de su membrana, pérdida dentaria y pérdida o resorción del hueso alveolar que no está relacionada con una enfermedad periodontal crónica, fistulas intrabucuales que no están asociadas a necrosis pulpar y engrosamiento de la lamina dura con una disminución del espacio del ligamento periodontal.<sup>(125,139)</sup>

En estos pacientes se debe realizar un seguimiento para mantener una adecuada salud bucal, se pueden realizar tratamientos conservadores para mitigar algunos factores locales, tales como, la caries y la enfermedad periodontal. Se puede indicar el uso de enjuagues antimicrobianos como clorhexidina al 0,12%.<sup>(106,125,126,129,139)</sup> El manejo sistémico de estos pacientes puede incluir el uso de medicamentos para el dolor crónico y el control de la infección con antibióticos, siempre que se requiera.<sup>(125)</sup> No son necesarios los tratamientos

agresivos y tampoco se indican los tratamientos quirúrgicos.<sup>(129)</sup>

c) Estadío 1, son aquellos pacientes que presentan tejido óseo necrótico o expuesto, pero que se encuentran asintomáticos y sin evidencia de infección. Al igual que el estadío 0, no requieren otra intervención que no sea la utilización de enjuagues antimicrobianos periódicos y un seguimiento clínico adecuado, para prevenir la infección y progresión de la complicación.<sup>(28,54,55,72,122,125,129,139)</sup> Se puede mantener la zona libre de irritantes y no se indica ningún tipo de tratamiento quirúrgico,<sup>(54,122,124,125,129,158)</sup> a menos que las áreas de tejido óseo expuesto constituyan un factor irritante para el tejido blando circundante. En este caso, puede ser de ayuda el remodelado de la superficie de tejido óseo expuesto.<sup>(54,55,124,158)</sup>

Sin importar el estadío de la enfermedad, siempre se deben remover los segmentos de secuestros óseos, sin exponer el tejido óseo que no se encuentra lesionado. Se debe considerar la extracción de los dientes sintomáticos o con movilidad extrema, dentro del hueso necrótico expuesto, debido a que es poco probable, que la extracción de los mismos exacerbe el proceso necrótico establecido.<sup>(54,122,125)</sup>

d) Estadío 2, los pacientes van a tener hueso necrótico expuesto e infectado de forma secundaria y con dolor. Estos se van a beneficiar de enjuagues bucales antimicrobianos, en combinación con antibioticoterapia de amplio espectro.<sup>(28,54,55,72,122,124,125,129,139)</sup> Si se puede obtener información confiable mediante cultivos, ésta será de utilidad para dirigir un régimen de antibióticos específico.<sup>(54,55,60,124,129,158)</sup> En general, la mayoría de los microbios aislados son sensibles a la penicilina.<sup>(54,55,122,124,125)</sup> Aunque en los pacientes alérgicos a la penicilina, también, ha sido exitoso el tratamiento con quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina y eritromicina.<sup>(54,122,124,125)</sup>

e) Estadío 3, vamos a encontrar tejido óseo necrótico o expuesto que se extiende mas allá del hueso alveolar, con dolor e infección, que afecta su calidad de vida. Estos pueden presentar grandes zonas de hueso necrótico que producen fístulas extrabucales, fracturas patológicas o sinusitis extensa, que, generalmente, es refractaria a la terapia con antibióticos.<sup>(28,54,55,122,129,139)</sup> En este estadío está indicado el manejo quirúrgico agresivo en combinación con antibioticoterapia, para lograr aliviar los síntomas con resolución de la infección aguda y el dolor.<sup>(12,28,54,55,72,91,94,101,102,122,129,139)</sup>

Cuando se realizan tratamientos quirúrgicos agresivos, pueden permanecer o desarrollarse regiones persistentes de tejido óseo expuesto. Esto se debe a lo difícil que es obtener un margen quirúrgico con hueso sangrante viable en la periferia de la zona de resección o desbridación, el cual es el principal objetivo, gracias a que el maxilar y la mandíbula han estado expuestos a los efectos farmacológicos de los bifosfonatos.<sup>(12,54,55)</sup>

Aunque hay que tener en cuenta que cuando estos procedimientos se realizan apropiadamente, los pacientes presentan buena respuesta al tratamiento.<sup>(161)</sup> En este sentido, la experiencia indica que la resección del maxilar sigue un curso postoperatorio exitoso más predecible, que la resección segmentaria de la mandíbula.<sup>(55)</sup> Se deben examinar periódicamente todos los pacientes luego de la cirugía, para verificar que no se presente una nueva enfermedad primaria o refractaria.<sup>(161)</sup>

Para el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, se pueden describir otras alternativas, además de los procedimientos quirúrgicos, entre las cuales se encuentran: a) el uso de oxígeno hiperbárico,<sup>(28,129,</sup>

<sup>162,163)</sup> b) la combinación de oxígeno hiperbárico con plasma rico en plaquetas,<sup>(163)</sup> c) el reemplazo de bifosfonatos aminados por etidronato<sup>(8,120)</sup> y d) la administración de una hormona paratiroidea.<sup>(32,121,164)</sup>

a) El uso de oxígeno hiperbárico. Para el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, el uso de oxígeno hiperbárico proporciona una mejoría eficiente de la cicatrización de los tejidos.<sup>(129,162)</sup> Teóricamente, esta terapia acelera la cicatrización al aumentar la habilidad de los leucocitos de eliminar los patógenos, mediante el aumento de la concentración de oxígeno.<sup>(129)</sup> Este tratamiento no se debería realizar de forma única, sino como coadyuvante del tratamiento quirúrgico.<sup>(162)</sup>

Yoneda *et al.*<sup>(129)</sup> creen que como existen moléculas de señalización sensibles al oxígeno reactivo, que regulan la diferenciación, la función y el período de vida de los osteoclastos, al estar estos inhibidos pueden ser una de las causas de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos. Así, el tratamiento con oxígeno hiperbárico pudiera tener efectos terapéuticos.

El oxígeno hiperbárico va a inducir la neovascularización de los tejidos blandos de la región maxilofacial, de esta manera, se logra revertir las condiciones hipocelulares, hipovasculares e hipóxicas, como consecuencia del tratamiento con radiación, al crear un gradiente de oxígeno abrupto entre los tejidos irradiados y los normales.<sup>(163)</sup> Sin embargo, a diferencia de la osteoradionecrosis donde este tratamiento es muy efectivo, en el caso de la osteonecrosis asociada a los bifosfonatos, sus efectos son variables y todavía no se determina su eficacia.<sup>(28,129)</sup> De ahí que algunos autores no recomienden este tratamiento.<sup>(63,124,158)</sup>

La osteonecrosis inducida por bifosfonatos se presenta por una falla del tejido óseo para lograr su remodelación, como resultado directo de un efecto químico tóxico en los osteoclastos y no por una lesión física, como la radiación. Además, en estos casos los capilares se desvanecen de forma secundaria a la muerte del tejido óseo y no de forma primaria como si sucede en el tejido irradiado. En consecuencia, no se altera el gradiente de oxígeno y de ahí que pierda valor el mecanismo terapéutico básico del oxígeno hiperbárico.<sup>(28)</sup>

b) La combinación de oxígeno hiperbárico con plasma rico en plaquetas. Con el objetivo de hacer más efectivo el

tratamiento con oxígeno hiperbárico, éste se ha combinado con el uso de plasma rico en plaquetas, para estimular la neovascularización del área afectada. El éxito de esta terapia combinada se puede atribuir al efecto neovascular, sinérgico, de ambos tratamientos. Se cree que el uso de plasma rico en plaquetas puede tener un efecto reparativo en los sitios lesionados, que pudiera llevar a la eliminación del dolor y a un cierre exitoso del hueso expuesto, ya sea en combinación o no con oxígeno hiperbárico.<sup>(163)</sup>

El plasma rico en plaquetas, obtenido de una muestra de sangre del paciente, se aplica de forma tópica sobre el lecho quirúrgico. Posteriormente, la activación del mismo va a provocar la degranulación de las plaquetas y la liberación inmediata de factores de crecimiento. La regulación ascendente de estos factores de crecimiento específicos en los sitios de tejido no cicatrizado a causa de los bifosfonatos, puede estimular la angiogénesis y la reperfusión. Esto pudiera provocar una completa remisión del tejido lesionado producto de la osteonecrosis. Sin embargo, debido a lo pequeño de la muestra en donde se probó este tratamiento combinado, se generan muchas dudas que requieren la realización de más estudios que permitan evaluar los efectos positivos de los mismos.<sup>(163)</sup>

c) El reemplazo de bifosfonatos aminados por etidronato, que es un bifosfonato no aminado. En estos pacientes, se puede anticipar que los bifosfonatos aminados se van a acumular, en grandes cantidades, en sitios inflamatorios, dentro del maxilar y la mandíbula. De igual manera, cuando a estos pacientes se les administra etidronato, éste se va a acumular en esos lugares y pudieran eliminar, aunque sea parcialmente, los bifosfonatos aminados que ya se encuentran acumulados dentro del tejido óseo.<sup>(8,120)</sup>

Basado en estos hechos, se propone que el etidronato puede ser una droga útil de sustitución para un paciente que se encuentra en tratamiento con bifosfonatos aminados, debido a que la misma puede reducir el riesgo o prevenir el desarrollo de la osteonecrosis.<sup>(8,120)</sup> Se debe hacer notar que el etidronato, por sí mismo, no induce inflamación o necrosis.<sup>(8)</sup>

La base de este planteamiento es que, la acumulación del etidronato dentro de los maxilares pudiera reemplazar o eliminar los bifosfonatos aminados unidos al tejido óseo. También, pudieran inhibir la unión de los mismos a la hidroxiapatita y contribuir a la inhibición de los efectos de los bifosfonatos aminados.<sup>(8,120)</sup>

d) La administración de una hormona paratiroidea. Posterior a la interrupción de la terapia con bifosfonatos, tiene la finalidad de estimular la formación ósea y restaurar el tejido óseo.<sup>(121)</sup> La hormona paratiroidea es un factor endocrino que juega un papel importante en la regulación del recambio óseo, ésta es producida por las glándulas paratiroideas, en respuesta a una reducción del calcio en el suero. Su papel en la resorción ósea se atribuye a una acción indirecta sobre los osteoblastos.<sup>(32)</sup>

La teriparatida (Forteo<sup>®</sup>; Eli Lilly, Indianapolis, IN) consiste en una hormona paratiroidea sintética que contiene una hormona paratiroidea recombinante humana. Ésta va a tener una secuencia genética idéntica a la porción N-terminal de 34 aminoácidos, la región biológica activa, de la hormona paratiroidea humana de 84 aminoácidos.<sup>(32,164)</sup> A pesar que la teriparatida, generalmente, se ha considerado catabólica en la movilización del calcio desde el tejido óseo, se ha demostrado que una dosis baja intermitente de la misma estimula de forma directa la formación de tejido óseo nuevo y produce una rápida ganancia de masa ósea con una mejor microarquitectura,<sup>(121,164)</sup> que será de utilidad en el caso de pacientes con osteoporosis, mas no en aquellos con enfermedades neoplásicas.<sup>(164)</sup>

Aunque está bien demostrado que la teriparatida puede, efectivamente, mejorar la regeneración ósea y contrarrestar los efectos adversos de los bifosfonatos sobre los osteoclastos, se ha mencionado muy poco sobre su papel en el manejo de la osteonecrosis de los maxilares.<sup>(164)</sup>

Sin embargo, se podría considerar su administración antes de una resección agresiva con reconstrucción.<sup>(164)</sup> Inclusive, este tratamiento se pudiera realizar sin la necesidad de interrumpir la terapia con bifosfonatos, debido a su efecto anabólico sobre el tejido óseo.<sup>(121)</sup>

Cabe resaltar que, existe poca evidencia sobre los beneficios de este tratamiento en el curso de la osteonecrosis.<sup>(121,164)</sup> Por todo esto, se requiere más investigación sobre el uso de la teriparatida para el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares en pacientes, no oncológicos, con osteoporosis.<sup>(164)</sup>

A pesar de la gran variedad de tratamientos descritos, existe la posibilidad que una vez que se ha desarrollado la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, pueda permanecer el tejido óseo expuesto de forma

permanente. Todos los intentos de desbridar, remodelar o recubrir el mismo, con tejido blando o injertos, pudieran ser contraproducentes y generar lesiones adicionales, empeorar los síntomas e incrementar el riesgo de fracturas patológicas.<sup>(28)</sup>

El tejido óseo expuesto, por sí solo, no es doloroso debido a que físicamente se encuentra necrótico y sin inervación. No obstante, si los microorganismos colonizan o invaden este tejido necrótico, como sucede a menudo, se desarrollará una infección secundaria acompañada de dolor. Por tanto, el objetivo principal del tratamiento debería estar dirigido a la prevención, control de la infección secundaria y del dolor combinado con la aceptación de la presencia de una cantidad de tejido óseo expuesto.<sup>(28)</sup>

Por todo lo anterior, se recomienda mantener una comunicación cercana entre el equipo multidisciplinario que maneja el caso,<sup>(60,124,158)</sup> especialmente en el momento de tomar decisiones sobre la interrupción del tratamiento con bifosfonatos. Situación que cobrara mayor importancia, en el caso que se decida realizar algún tratamiento quirúrgico. En este momento se debe poner en una balanza el riesgo de desarrollar o aumentar las lesiones de osteonecrosis presentes y el riesgo de complicaciones producto de la interrupción del tratamiento con

bifosfonatos.<sup>(124,158)</sup>

### **3. EFECTO DE LA TERAPIA CON BIFOSFONATOS EN EL TRATAMIENTO CON IMPLANTES DENTALES OSEOINTEGRADOS**

En la elaboración del plan de tratamiento con prótesis implantosoportada, hay que considerar que la colocación de implantes dentales oseointegrados induce una serie de cambios metabólicos en los tejidos circundantes, que deberían llevar a la formación de tejido óseo hacia la superficie del implante. Si el tejido óseo que rodea a los implantes dentales presenta una concentración de bifosfonatos entre media y alta, el proceso de recambio y remodelado podría estar alterado.<sup>(7)</sup>

Todo procedimiento de cirugía dentoalveolar, en pacientes bajo terapia con bifosfonatos, representa un riesgo que se produzca osteonecrosis de los maxilares.<sup>(18,22,96,99,122,137,145)</sup> De tal manera que, uno de los primeros aspectos a considerar es que la colocación de implantes dentales, en sí, involucra la realización de un procedimiento quirúrgico. Por ello, se deben tomar en consideración todas las precauciones posibles, para los pacientes en tratamiento con bifosfonatos, que se van a someter a este tipo de procedimientos. Además, se

debe considerar que en estos pacientes, lograr un mantenimiento adecuado de la relación hueso–implante, pudiera ser más complicado.<sup>(27)</sup>

Dado que los bifosfonatos reducen significativamente la tasa de recambio óseo, no es sorpresa de que un paciente que se encuentre en tratamiento con los mismos, pudiera tener un problema en la osteoconducción, que es necesaria durante el inicio de la oseointegración. De igual manera en caso de lograr la oseointegración exitosa del implante dental, pudiera aparecer un retardo marcado en la cicatrización ósea y de ese modo ocurrir una falla en la misma, con la pérdida subsecuente del implante dental.<sup>(67)</sup>

La evidencia actual sugiere que se debería evitar la colocación de implantes dentales oseointegrados en pacientes en terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa.<sup>(7)</sup> En el caso de los bifosfonatos administrados por vía oral, será importante analizar los factores de riesgo,<sup>(79,156)</sup> informar al paciente<sup>(143)</sup> y elaborar un consentimiento informado detallado, como es rutina antes de cualquier tratamiento odontológico.<sup>(112)</sup> Por esto resulta de gran interés, que se continúe la investigación sobre el efecto de los

bifosfonatos en el tratamiento con implantes dentales oseointegrados, hasta que se puedan definir protocolos que garanticen el éxito del mismo.<sup>(7)</sup>

### **3.1. Efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, en el tratamiento con implantes dentales oseointegrados**

Se sabe que los bifosfonatos administrados por vía oral presentan un menor riesgo que se desarrolle la osteonecrosis de los maxilares, posterior a un procedimiento quirúrgico, comparados con los administrados por vía intravenosa. A pesar de ello, surgen interrogantes con respecto a la conducta a seguir sobre la colocación de implantes dentales oseointegrados, en esos pacientes, cuando se planifica un tratamiento con prótesis implantosoportada, tales como: el tiempo de interrupción de la terapia antes y después del procedimiento quirúrgico y la posibilidad de oseointegración.<sup>(139)</sup>

En la actualidad se desconoce con exactitud el futuro de los implantes dentales oseointegrados en aquellos pacientes que han estado expuestos a los bifosfonatos orales en el pasado, así como también en aquellos pacientes que inician terapia con bifosfonatos orales y previamente se les colocaron implantes

dentales oseointegrados, sobre todo si estos son aminados.<sup>(112)</sup>

Es importante tener en cuenta que, la cicatrización pareciera normal y sin incidentes, desde el inicio del tratamiento con bifosfonatos administrados por vía oral y hasta 3 años después de iniciado el mismo. Por tanto, durante este período, no se debería esperar ninguna complicación, como la osteonecrosis, con cualquier procedimiento quirúrgico, que incluye la colocación de implantes dentales oseointegrados.<sup>(27)</sup>

### 3.1.1. Efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, previo al tratamiento con implantes dentales oseointegrados

Como se dijo anteriormente, los pacientes en terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, tienen un menor riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares comparado con la administración intravenosa, ante un procedimiento quirúrgico. No obstante, existe controversia sobre el efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, previa al tratamiento con implantes dentales oseointegrados, para la rehabilitación con prótesis implantosoportada, debido a la naturaleza del acto quirúrgico que implica este tratamiento, su relación con la osteonecrosis y la posibilidad de que se produzca una adecuada oseointegración de los implantes dentales.<sup>(165)</sup>

Más aun, cuando a pesar de los fracasos encontrados,<sup>(100,112,115,119)</sup> también, se ha descrito un alto porcentaje de éxito.<sup>(32,36,67,75,76,143,165-169)</sup> Inclusive, en casos extremos de pacientes a los que se le realizó exodoncia simultánea,<sup>(169)</sup> que presentaban necrosis inicial tratada<sup>(32)</sup> y en terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, para el tratamiento de la enfermedad de Paget.<sup>(58)</sup> Hay que tener en cuenta que antes que se describieran las complicaciones relacionadas con los bifosfonatos, los pacientes en terapia con ellos se consideraban adecuados para el tratamiento con implantes dentales oseointegrados.<sup>(36,143)</sup>

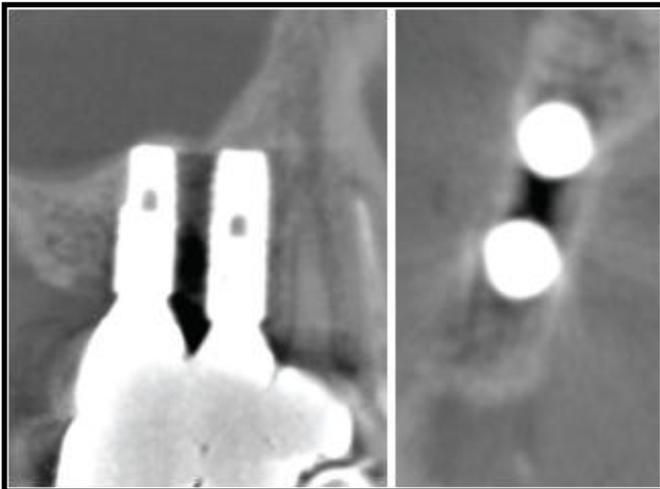
Algunos estudios retrospectivos<sup>(36,67,76,143,165-169)</sup> y algunos reportes de casos<sup>(32,58,169)</sup> describen que la tasa de supervivencia de los implantes dentales y la incidencia de osteonecrosis en pacientes expuestos a los bifosfonatos de forma previa, son igual que en los pacientes que no estuvieron expuestos al medicamento; inclusive, con un período de exposición superior a los 3 años y sin interrumpir el tratamiento previo a la colocación de los implantes dentales.<sup>(36,58,67,143,166-169)</sup>

El fracaso de algunos de los implantes ha sido, aunque en

muy pocas ocasiones, debido a la osteonecrosis<sup>(67,115)</sup> (gráfico 25 y 26) y por el contrario, en la mayoría de los casos ha sido debido a diversos factores relacionados con fallas de los implantes en general.<sup>(36,76,143,168)</sup>



**Gráfico 25.** Tejido óseo necrótico expuesto entre 14 y 15i. Tomado de Shin et al., 2010.



**Gráfico 26.** La resorción ósea es marcada entre 15i y 16i con fragmentos de tejido óseo residual interno aislados. Tomado de Shin et al., 2010.

Jeffcoat<sup>(75)</sup> realizó un estudio longitudinal a doble ciego, para comparar el éxito de doscientos diez implantes dentales

colocados en cincuenta pacientes consecutivos, de los cuales veinticinco habían recibido alendronato o risedronato y veinticinco eran sujetos control de la misma edad. Todos los pacientes del grupo que recibió bifosfonatos eran mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis, que tomaron el medicamento por 3 años, aproximadamente, antes de comenzar el estudio a las cuales le fueron colocados ciento dos implantes dentales oseointegrados. En el grupo control se colocaron ciento ocho implantes dentales oseointegrados.

Posterior a la colocación de los implantes dentales oseointegrados, se les hizo seguimiento a los pacientes por al menos 3 años mediante un examen clínico, radiográfico y el mantenimiento de rutina. Mediante un análisis estadístico se comparó la tasa de éxito en ambos grupos, la cual fue definida como la pérdida del hueso alveolar menor de 2 milímetros durante los 3 años de observación y la ausencia de movilidad, infección, dolor y osteonecrosis.<sup>(75)</sup>

Los resultados demostraron un 100% de éxito de los implantes colocados en los pacientes que recibieron los bifosfonatos, comparado con un 99,2% en el grupo que no estuvo expuesto al medicamento. No hubo diferencia significativa entre

los 2 grupos, así como tampoco ninguna evidencia de osteonecrosis.<sup>(75)</sup>

Desde que la exodoncia es el factor predisponente más común relacionado con la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, pareciera sorprendente que la apertura del colgajo y la osteotomía necesaria para crear el lecho quirúrgico donde se va a colocar el implante dental, no incrementa el riesgo de falla de los mismos, ni que predisponga a la aparición de la osteonecrosis.<sup>(67,166)</sup>

Sin embargo, se pueden observar varias debilidades en los estudios que han descrito ese éxito, que justificaría, la colocación de implantes dentales en estos pacientes.<sup>(58,67,143,166-168)</sup> Por ejemplo, la naturaleza retrospectiva de algunos,<sup>(36,67,76,143,166-168)</sup> que los pacientes se hayan autoexaminado en vez de ser observados clínicamente,<sup>(166)</sup> el desconocimiento del número exacto de pacientes en tratamiento con bifosfonatos a los cuales se les colocaron implantes dentales<sup>(67)</sup> y la poca cantidad de pacientes.<sup>(32,58,167,168)</sup>

En estudios realizados para evaluar la oseointegración de implantes en animales sanos<sup>(34)</sup> y otros con ooforectomía,<sup>(170-172)</sup>

expuestos a los bifosfonatos previo a la colocación de implantes dentales, han encontrado una mejoría significativa en la oseointegración de los mismos, en comparación con los grupos control.<sup>(34,170-172)</sup> La ooforectomía se realiza con la finalidad de simular una deficiencia de estrógeno, que es una condición encontrada en mujeres postmenopáusicas.<sup>(170-172)</sup>

Esta mejoría en la oseointegración se puede comprobar mediante valores mayores de resistencia al torque de remoción de los implantes,<sup>(34)</sup> procedimientos histométricos para evaluar el porcentaje de contacto hueso-implante, área de hueso y densidad ósea alrededor de los implantes<sup>(170-172)</sup> y la evaluación histológica.<sup>(171,172)</sup>

A diferencia de algunos resultados observados en seres humanos en donde se puede desarrollar osteonecrosis, los estudios experimentales en animales demuestran una mejoría en la oseointegración de los implantes.<sup>(34,170-172)</sup> La razón de estos resultados positivos, pudiera ser debido a la corta exposición a los bifosfonatos, que los implantes no fueron cargados,<sup>(34,170,171)</sup> algunos no estuvieron expuestos al medio bucal<sup>(34,172)</sup> y en otros, que el bifosfonato fue administrado por medio de una inyección subcutánea en vez de ser administrados de forma oral.<sup>(170-172)</sup>

Por el contrario, otros estudios han descrito que la osteonecrosis de los maxilares es una condición común, en pacientes en terapia con bifosfonatos administrados de forma oral, que causa la falla de los implantes dentales.<sup>(100,112,115,119)</sup> Esto lo podemos observar en algunos reportes de caso<sup>(112,115,119)</sup> y un estudio retrospectivo.<sup>(100)</sup>

Torres *et al.*<sup>(119)</sup> describen el caso de una paciente, de 55 años de edad, que había estado en terapia con alendronato durante 3 años, a la cual, posterior a la exodoncia de los dos incisivos centrales superiores, se le colocaron dos implantes dentales de forma simultánea. Las exodoncias fueron realizadas de forma atraumática, sin apertura de colgajo y a los implantes dentales se les colocó el tornillo de cicatrización.

A los 10 días se cambió la terapia antibiótica debido a la presencia de un absceso en uno de los implantes y durante las semanas siguientes se realizaron controles radiográficos hasta que a las 5 semanas, aproximadamente, se observó una imagen radiolúcida alrededor de ambos implantes dentales, con un sondaje periimplantar de 6 a 7 mm, se planificó una cirugía exploratoria, se removieron ambos implantes dentales por presentar movilidad y se tomó una muestra para un análisis

histopatológico, el diagnóstico fue de osteonecrosis.<sup>(119)</sup>

Bedogni *et al.*<sup>(112)</sup> reportan el caso de una paciente de 63 años de edad que, debido al diagnóstico de osteoporosis, estuvo en tratamiento con alendronato de 70 mg una vez a la semana, durante 6 años antes de la colocación de implantes dentales. Se colocaron dos implantes dentales, de los cuales uno fue de forma simultánea a la extracción de un primer premolar inferior y el otro en la zona correspondiente al primer molar inferior del mismo lado. A los 3 meses, se realizó la cirugía de segunda fase de ambos implantes, se observó la oseointegración de los mismos y se rehabilitó con una prótesis parcial fija implantosoportada. A los 3 años, se presentó osteonecrosis de la mandíbula asociada a la terapia con bifosfonatos, alrededor de uno de los implantes.

Shin *et al.*<sup>(115)</sup> describen el caso de una paciente de 67 años de edad, con dolor a la masticación y tumefacción gingival, en el área correspondiente al primer molar derecho. Un año antes, se habían colocado 2 implantes dentales en la zona correspondiente al segundo premolar y primer molar derecho, mediante la técnica de expansión cortical. Para el momento de la colocación de los implantes dentales, la paciente tenía 5 meses,

aproximadamente, en terapia con alendronato, en una dosis de 70 mg una vez a la semana, el cual continuó hasta cumplir un año de tratamiento, antes de suspender el mismo. Al momento de la consulta la paciente presentaba tejido óseo necrótico entre el primer premolar natural y el implante dental, correspondiente al segundo premolar y con un valor del CTX de 21pg/mL. Posteriormente, para prevenir una mayor destrucción ósea se decidió realizar la exodoncia del primer premolar y de los 2 implantes dentales oseointegrados.

Lazarovici *et al.*<sup>(100)</sup> realizaron un seguimiento durante 6 años, de ciento cuarenta y cuatro pacientes diagnosticados con osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos. El resultado de este seguimiento fue que a un 18,6%, veintisiete pacientes, se les habían colocado implantes dentales oseointegrados.

De estos veintisiete pacientes, once estaban en terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, alendronato en una dosis de 70 mg una vez a la semana o una dosis diaria de 10 mg, de los cuales diez recibieron el tratamiento antes de la colocación de los implantes dentales. La duración de la terapia con bifosfonatos antes de la colocación de los implantes dentales

estuvo alrededor de 1,5 años y 9 años, con un promedio de 4 años y un paciente que inició la terapia en conjunto con la colocación de los implantes dentales. A ninguno de los pacientes se le suspendió el medicamento antes de la colocación de los implantes dentales.<sup>(100)</sup>

Para los autores, aunque la exodoncia fue la causa principal asociada directamente a la osteonecrosis de los maxilares, en pacientes en terapia con bifosfonatos; en algunos casos, veintisiete, la complicación estaba asociada con la colocación de implantes dentales oseointegrados, de estos, un 22,2% se produjo durante 6 meses posteriores a la colocación de los mismos y se clasificó como relacionado a la cirugía. Un 77,8% de los casos, se desarrolló en un tiempo superior y se clasificó como espontáneo.<sup>(100)</sup>

Adicionalmente, cuando los bifosfonatos fueron administrados por vía oral, la osteonecrosis se desarrolló más tarde que cuando el medicamento se administró por vía intravenosa, 5 años y 3,5 años, respectivamente. En algunos casos, no fue necesaria la remoción de los implantes debido a una buena respuesta a la antibioticoterapia y la interrupción del bifosfonato.<sup>(100)</sup>

Debido a esta situación, se ha recomendado que se interrumpa la terapia con bifosfonatos antes de la realización de un tratamiento quirúrgico.<sup>(67,122,125)</sup> Aunque, para Grant *et al.*<sup>(143)</sup> no existe evidencia suficiente para contraindicar el tratamiento con implantes dentales en pacientes que reciben terapia con bifosfonatos administrados por vía oral y para otros autores, la colocación de implantes dentales se puede considerar un procedimiento seguro en estos pacientes,<sup>(36,58,67,166-168)</sup> inclusive, hasta con 5 años de exposición al medicamento.<sup>(24,143,169)</sup> Otros autores describen la presencia de efectos adversos con un tiempo de exposición inferior.<sup>(100,112,115,119)</sup>

Por lo tanto, es necesario llevar a cabo más estudios longitudinales que demuestren si la colocación de implantes dentales oseointegrados en pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos administrados por vía oral, es un procedimiento seguro.<sup>(29)</sup> Los pacientes, en general, deben recibir una información detallada de los posibles riesgos que el tratamiento fracase y que se produzca osteonecrosis de los maxilares con la pérdida de los implantes de forma subsecuente, mientras se continúe el tratamiento con bifosfonatos.<sup>(112)</sup>

La evidencia sugiere que un examen clínico y radiográfico

frecuente, con tratamiento rápido de los problemas, si se presentaran, puede minimizar los posibles riesgos potenciales.<sup>(143)</sup> No obstante, a pesar que pareciera que existe un bajo riesgo de osteonecrosis de los maxilares en estos pacientes, posterior a una cirugía para colocación de implantes dentales, el éxito de los mismos podría ser incierto, debido a la naturaleza del acto quirúrgico que se requiere<sup>(112)</sup> y a que todavía no se conoce de forma exacta la patogénesis de esta condición.<sup>(2,54,109,120,129,131,133)</sup> También, hay que tener en cuenta que la baja incidencia de osteonecrosis en estos pacientes, pudiera estar relacionada a la disminución en la indicación del tratamiento con implantes dentales oseointegrados en los mismos.<sup>(100)</sup>

La información existente no es concluyente,<sup>(32,58,67,76,167-169)</sup> por un lado, se han encontrado casos exitosos de tratamientos con implantes dentales oseointegrados colocados en pacientes en terapia con bifosfonatos administrados por vía oral,<sup>(32,36,58,67,76,143,166-169)</sup> por otro lado, se han descrito otros casos, en los que la osteonecrosis fue la causa que ocasiono la falla de los implantes dentales.<sup>(100,112,115,119)</sup> Además, no se han publicado casos que describan la situación desde antes de comenzar el

tratamiento con bifosfonatos, hasta el desarrollo de la osteonecrosis.<sup>(100)</sup> En resumen, cuando se consideran las debilidades de los estudios que describen esta situación,<sup>(36,67,76,143,166-168)</sup> queda claro la necesidad de más estudios que permitan explicar la misma.<sup>(32,58,128,168,169)</sup>

### 3.1.2. Efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, posterior al tratamiento con implantes dentales oseointegrados

El efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, posterior a la colocación de implantes dentales oseointegrados, en pacientes que van a ser rehabilitados con prótesis implantosoportada, tiene características particulares.<sup>(7)</sup> En este contexto, cabe destacar que no existen estudios específicos en seres humanos que evalúen esta situación de forma independiente, sino que los estudios encontrados describen de forma general el efecto de los bifosfonatos en el tratamiento con implantes dentales oseointegrados, ya sea que estos se hayan colocado antes o después de empezar la terapia con bifosfonatos.<sup>(67,76,100,143,167)</sup>

A pesar del menor riesgo de osteonecrosis existente en estos casos, debido a que el procedimiento quirúrgico se realiza

antes del tratamiento con bifosfonatos,<sup>(7)</sup> hay que tener en cuenta que la oseointegración representa un proceso dinámico de formación, adaptación a la función y reparación ósea. El éxito de los implantes dentales oseointegrados se define en términos del mecanismo biológico subyacente que afecta estos procesos.<sup>(173)</sup> El alcanzar y mantener la oseointegración de una forma predecible es un aspecto importante de la práctica clínica.<sup>(174)</sup>

Diversos estudios retrospectivos describen que el riesgo de pérdida de la oseointegración de los implantes dentales, que provoca la remoción de los mismos, es muy bajo y que el desarrollo de la osteonecrosis es una condición poco común.<sup>(67, 76,143,167)</sup> Inclusive, en un estudio retrospectivo realizado en pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos e implantes dentales, se encontró que la mayoría de las veces la osteonecrosis se producía cuando el tratamiento con bifosfonatos se iniciaba antes de la colocación de los implantes dentales. De los once casos mencionados, solo uno había iniciado la terapia con el bifosfonato, posterior a la colocación de los implantes dentales oseointegrados.<sup>(100)</sup>

Hay estudios en animales a los cuales se les han colocado

implantes y que, luego de lograr la oseointegración de los mismos, se les ha inducido una osteoporosis, mediante la realización de una ooforectomía para obtener una deficiencia de estrógeno, parecido a lo que ocurre en la osteoporosis postmenopáusica para tratarla con bifosfonatos. De esta manera se busca evaluar el efecto de la droga sobre los implantes oseointegrados.<sup>(174-176)</sup> Igualmente, se han realizado estudios en animales sanos para ver si se puede acelerar el proceso biológico de la oseointegración mediante el uso de los bifosfonatos.<sup>(37,177-179)</sup>

Existe evidencia que la administración de los bifosfonatos puede mejorar la fijación inicial de los implantes, al aumentar la extensión de la oseointegración.<sup>(37,174-179)</sup> Esto se puede demostrar histológicamente,<sup>(176)</sup> a través de un análisis de densitometría ósea,<sup>(174,175)</sup> un análisis radiográfico,<sup>(175)</sup> una histomorfometría del radio de contacto del implante al tejido óseo<sup>(177-179)</sup> y el valor de la resistencia del implante a la remoción con torque<sup>(174)</sup> o sin torque.<sup>(37)</sup>

No obstante, los resultados favorables encontrados en estos estudios se deben analizar con precaución. Hay que tener en cuenta que son estudios realizados en animales, en donde la

exposición a los bifosfonatos es muy corta, los implantes no fueron cargados, no estuvieron expuestos al medio bucal y en otros el bifosfonato fue administrado por medio de una inyección subcutánea en vez de ser administrados de forma oral.<sup>(37,174-179)</sup> Hay que realizar más estudios, en diferentes condiciones, para determinar el mejor protocolo de tratamiento para los pacientes que tienen implantes dentales oseointegrados y que, en algún momento, tienen que iniciar una terapia con bifosfonatos.<sup>(167)</sup>

En líneas generales, a pesar de la poca cantidad de estudios, se podría concluir que el inicio de la terapia con bifosfonatos administrados por vía oral, posterior a la colocación de los implantes dentales oseointegrados, representa un bajo riesgo de falla para los mismos.<sup>(67,167)</sup> Sin embargo, es importante que el odontólogo restaurador realice controles periódicos, para que el paciente le informe si tiene la necesidad de iniciar un tratamiento con bifosfonatos.<sup>(67,76,100,143,167)</sup>

Aunque pareciera que estos pacientes presenten un riesgo de falla de los implantes dentales oseointegrados muy parecido a aquellos que no reciben bifosfonatos, existe la posibilidad que se desarrolle osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, por lo tanto será importante continuar la

investigación al respecto.<sup>(67,76,100,143,167)</sup>

### **3.2. Efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, en el tratamiento con implantes dentales oseointegrados**

Con relación a los pacientes en terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, el odontólogo debe planificar el tratamiento restaurador de tal manera que se disminuya el riesgo de desarrollar la osteonecrosis de los maxilares, como consecuencia del tratamiento.<sup>(28)</sup> En este sentido, se debería evitar cualquier procedimiento invasivo que involucre un acto quirúrgico.<sup>(2,7,28,54,55,60,63,122,124,125,129)</sup>

#### **3.2.1. Efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, previo al tratamiento con implantes dentales oseointegrados**

Existe muy poca información disponible con respecto a la colocación de implantes dentales oseointegrados en pacientes, que van a ser rehabilitados con prótesis implantosoportada, que se encuentran en terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa. Esto se debe, posiblemente, a la poca indicación de procedimientos que involucren un acto quirúrgico en estos pacientes, debido al alto riesgo postoperatorio de desarrollar

osteonecrosis de los maxilares.<sup>(7)</sup>

Marx *et al.*,<sup>(63)</sup> Ruggiero *et al.*,<sup>(124)</sup> Ruggiero *et al.*,<sup>(55)</sup> Ruggiero y Drew<sup>(54)</sup> y Marx<sup>(28)</sup> opinan, con respecto a la colocación de implantes dentales oseointegrados en pacientes que se encuentran en terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, que se debe evitar ese tratamiento odontológico en estos pacientes, debido al alto riesgo de osteonecrosis de los maxilares que representa el acto quirúrgico, necesario para la colocación de los mencionados implantes dentales oseointegrados. En general, ellos consideran que los procedimientos quirúrgicos electivos, tales como, la exodoncia, la cirugía periodontal, la colocación de implantes dentales oseointegrados, el aumento de la cresta ósea y la cirugía apical se deben evitar, siempre que sea posible.<sup>(28,54,55,63,124)</sup>

Incluso, esta recomendación ha sido ratificada por la Asociación Americana de Cirujanos Bucales y Maxilofaciales, quienes afirman que no se deben colocar implantes dentales oseointegrados en pacientes oncológicos que han estado expuestos a dosis frecuentes de los bifosfonatos más potentes que se administran de forma intravenosa, el zoledronato y el pamidronato.<sup>(122,125)</sup>

Cualquier procedimiento quirúrgico realizado en el maxilar o la mandíbula va a generar un trauma en el hueso alveolar, con la posterior necesidad de un remodelado del mismo, para cicatrizar. Los bifosfonatos administrados por vía intravenosa, especialmente los aminados, van a producir una mayor inhibición del proceso de remodelado óseo, con la consecuencia posterior de una exposición de ese tejido.<sup>(28)</sup>

Ante la escasa información en la literatura con respecto a la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, como consecuencia de la colocación de implantes dentales oseointegrados, Lazarovici *et al.*<sup>(100)</sup> realizaron un estudio con el objetivo de presentar una larga serie de casos para ilustrar esta asociación.

Los autores presentaron un análisis de veintisiete pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, como resultado de la colocación de implantes dentales oseointegrados. En éste encontraron que en dieciséis pacientes se había administrado el medicamento por vía intravenosa y en trece de ellos, un 81%, esa administración se realizó previo a la colocación de los implantes. En estos últimos casos, la osteonecrosis se presentaba en menor tiempo, que

cuando el medicamento se administró por vía oral.

Lazarovici *et al.*<sup>(100)</sup> afirman que, hasta los momentos, no se había publicado ningún estudio retrospectivo o prospectivo sobre la colocación de implantes dentales oseointegrados en pacientes en terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, por tanto, la información obtenida se este estudio es de gran importancia porque, resulta de una casuística poco común, si se compara con reportes de casos individuales.<sup>(100)</sup>

Favia *et al.*<sup>(90)</sup> describen el caso de una paciente con mieloma múltiple que después de 5 años en terapia con clodronato por vía intravenosa, se le colocaron dos implantes dentales oseointegrados en la región molar de la mandíbula. En la radiografía panorámica preoperatoria no se observaba ninguna lesión del tejido óseo. La paciente había suspendido el medicamento durante tres meses antes de la cirugía. Luego de cuatro meses de colocados los implantes dentales oseointegrados, se presentó una abertura de la mucosa que cubría los mismos y un exudado purulento y se observaron imágenes radiolúcidas alrededor de ambos implantes. Se diagnosticó osteonecrosis de la mandíbula y se realizó una recesión en bloque del hueso alveolar, que incluyó los implantes

dentales oseointegrados.

Al realizar pruebas histológicas de los implantes dentales extraídos, se pudo confirmar el diagnóstico de osteonecrosis, se observó zonas con brechas entre el implante y el tejido óseo, con tejido conectivo, células inflamatorias en la interfase y con tejido óseo no vital. Paradójicamente, también se observó, en la región más apical de uno de los implantes, la presencia de una porción donde se conservaba la oseointegración, determinada por una conexión cercana entre el hueso trabecular y la superficie del implante.<sup>(90)</sup>

Con la finalidad de evaluar si los implantes dentales se pueden oseointegrar y permanecer funcionalmente estables, en pacientes en terapia con bifosfonatos administrados por vía oral o intravenosa, Javed y Almas<sup>(165)</sup> realizaron una revisión de la literatura en artículos publicados desde el mes de enero del año 1995 hasta el mes de febrero del año 2010.

Con base en los resultados, los autores consideran que no se puede pasar por alto la asociación entre la falla de los implantes dentales y el uso de los bifosfonatos, por tanto, recomiendan a los odontólogos que deben estar consientes del

posible riesgo de tratar a estos pacientes. Sin embargo, especifican que en su revisión encontraron una baja incidencia de falla de los implantes dentales. Cabe destacar que de los doce artículos encontrados, que cumplieron los criterios de escrutinio, solamente en dos de los casos, el medicamento se administró por vía intravenosa y de estos últimos, en sólo uno el tratamiento con implantes dentales fue exitoso.<sup>(165)</sup>

Ese caso fue presentado por Ferrari *et al.*,<sup>(91)</sup> quienes describen que un paciente asistió a consulta en el año 2005 por osteonecrosis de la mandíbula, con fractura de la misma. Al paciente, 7 años antes, se le había diagnosticado mieloma múltiple y fue tratado con pamidronato y luego con zoledronato, durante cuatro años, con un periodo de descanso entre ambas administraciones. Al momento de la consulta, debido a la osteonecrosis de la mandíbula con fractura de la misma, se realizó una mandibulectomía completa y se conservaron los cóndilos mandibulares. Posteriormente, para la reconstrucción, se decidió utilizar injerto libre de peroné y se colocaron seis implantes dentales en ese injerto, simultáneamente.<sup>(91)</sup>

Al año siguiente de la colocación de los implantes, se rehabilitó al paciente, de forma provisional, mediante una

prótesis fija implantosoportada, que estuvo bajo carga funcional por un año, para el momento del reporte del caso. Al examen clínico, se pudo observar que los implantes permanecieron estables y no se encontraron signos de resorción ósea o inflamación de los tejidos gingivales.<sup>(91)</sup>

Ferrari *et al.*<sup>(91)</sup> consideran que, existe un criterio general de contraindicar la colocación de implantes dentales oseointegrados o cualquier otro procedimiento quirúrgico, en pacientes que han estado en terapia con bifosfonatos administrados de forma intravenosa, mas aún, si ya experimentaron osteonecrosis de los maxilares. A pesar de ello decidieron colocar el injerto de peroné con los implantes dentales oseointegrados y obtuvieron resultados positivos, posiblemente, debido a que se utilizó un injerto de alto contenido de hueso microvascularizado, que nunca estuvo afectado por la osteonecrosis.

En un estudio experimental realizado en conejos, Yıldız *et al.*<sup>(180)</sup> evaluaron el efecto del zoledronato administrado en una sola dosis, por vía intravenosa para el tratamiento de la osteoporosis, en la oseointegración de implantes dentales. Los animales fueron divididos en 3 grupos; el grupo control, uno con

ooforectomía y el último con ooforectomía y administración de zoledronato, donde el medicamento se administró, una sola vez, 10 minutos de la colocación de los implantes.

A las ocho semanas de colocados los implantes en la tibia de los conejos, se sacrificaron los animales y se obtuvieron los especímenes. Al realizar el análisis estadístico de los resultados, no se observó una diferencia significativa en la fijación mecánica de los implantes dentales. Al evaluar la oseointegración se observaron mejores resultados en el grupo expuesto al zoledronato.<sup>(180)</sup>

Yıldız *et al.*<sup>(180)</sup> afirman que el incremento de la oseointegración, como consecuencia de aplicación del zoledronato en un estado de deficiencia de estrógeno, se pudiera explicar por el efecto antiosteoclástico y anabólico de la droga. No obstante, estos resultados se deben verificar mediante la realización de más estudios clínicos, debido a que los implantes no fueron cargados, el tiempo de observación fue corto y el medicamento se administro solo 10 minutos antes.<sup>(180)</sup>

Contrario a los resultados obtenidos por Ferrari *et al.*<sup>(91)</sup> en su reporte de un caso y Yıldız *et al.*<sup>(180)</sup> en su estudio experimental

en animales, Lazarovici *et al.*<sup>(100)</sup> y Favia *et al.*<sup>(90)</sup> encontraron que cuando se colocan implantes dentales oseointegrados, en pacientes en terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, ese tratamiento con implantes dentales fracasó, como consecuencia de la osteonecrosis de los maxilares.

El riesgo de osteonecrosis de los maxilares es mayor para los pacientes en tratamiento con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, que se someten a procedimientos quirúrgicos en el maxilar o la mandíbula. La vía de administración intravenosa de los bifosfonatos va a resultar en una mayor exposición del medicamento, debido a su mayor absorción.<sup>(18,25,93,109,111,122,129,139)</sup> De esta manera, habrá una mayor inhibición de la resorción ósea y del remodelado óseo de forma subsecuente.<sup>(7,10,12,15,18,28,34-37)</sup>

A pesar que en la literatura existen, relativamente, pocos reportes de casos, posiblemente, debido a la amplia contraindicación de procedimientos quirúrgicos en pacientes en terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa,<sup>(18,25,28,54,55,63,93,109,111,122,124,125,129,139)</sup> los odontólogos deben estar al tanto del incremento del riesgo de fracaso del tratamiento con implantes dentales oseointegrados en estos pacientes.<sup>(90,91,100)</sup>

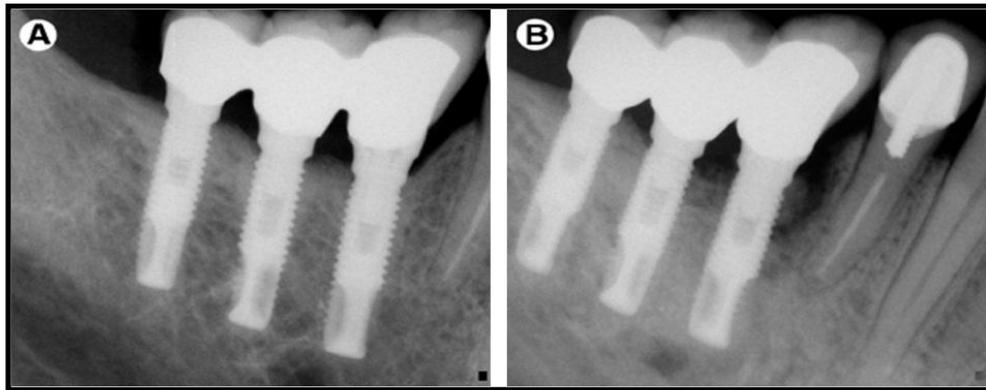
### 3.2.2. Efecto de la terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, posterior al tratamiento con implantes dentales oseointegrados

Al igual que para los bifosfonatos administrados de forma oral, en el caso de la administración intravenosa, no existe suficiente información sobre el riesgo de osteonecrosis de los maxilares cuando los medicamentos son administrados en pacientes que ya tienen implantes dentales oseointegrados.<sup>(107)</sup> Se ha descrito que estos pacientes pueden presentar osteonecrosis en la zona de los implantes dentales a pesar que el tratamiento quirúrgico se realiza de forma previa.<sup>(100,107)</sup>

Como mencionamos anteriormente, Lazarovici *et al.*<sup>(100)</sup> realizaron un estudio retrospectivo de veintisiete casos de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos en pacientes con implantes dentales, de los cuales, en dieciséis de ellos el medicamento se había administrado de forma intravenosa. Ahora bien, es interesante hacer notar que de estos últimos, solo tres iniciaron el tratamiento posterior a la colocación de los implantes dentales oseointegrados. En esta situación los casos de osteonecrosis se desarrollaron en menos tiempo, entre 3 y 33 meses, que en el paciente al que se le administró el bifosfonato por vía oral, el cual desarrolló esta

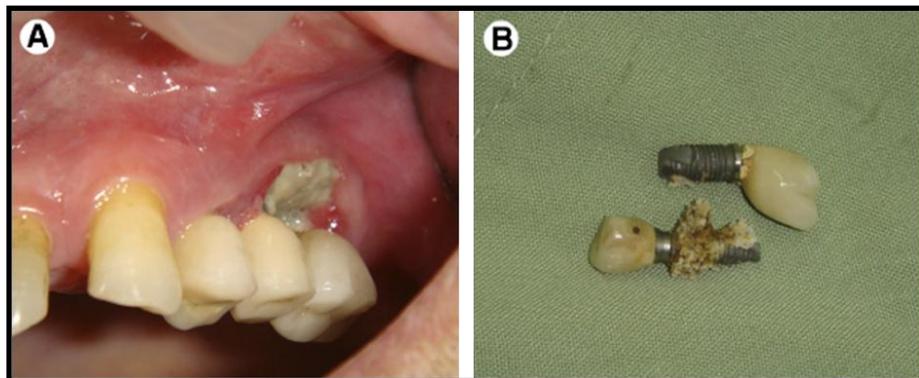
condición a los 156 meses de terapia. (Gráfico 27 y 28)

Shirota *et al.*<sup>(107)</sup> describen el caso de una paciente a la cual se le colocaron implantes dentales oseointegrados en el maxilar y al mismo tiempo le diagnosticaron cáncer de mama. Posteriormente, la paciente presentó múltiples metástasis óseas y luego de cuatro años de la cirugía para la colocación de los implantes dentales, se le indicó un tratamiento con pamidronato y zoledronato durante dos años. Después de seis años de funcionamiento de los implantes, se decidió retirarlos junto con la resección de la porción del maxilar afectada, debido al diagnóstico de osteonecrosis.



**Gráfico 27.** Osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, desarrollada de forma espontánea alrededor de un implante dental, en un hombre de 65 años de edad con mieloma múltiple. Los implantes dentales fueron colocados 58 meses antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos administrados por vía intravenosa. A) Radiografía de los implantes dentales ubicados en la porción posterior derecha de la mandíbula antes de iniciar la terapia con bifosfonatos. B) Radiografía de la misma zona 33 meses después de comenzar la terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, donde se demuestra un sequestro óseo adjunto a la porción mesial del implante dental más anterior. Tomado de Lazarovici *et al.*, 2010.

El análisis histológico del tejido alrededor de los implantes dentales reveló que en varias zonas de la superficie de los mismos se mantuvo la oseointegración. No obstante, no se encontró componente celular en el área de hueso trabecular expuesto, pero si se observó el crecimiento de una colonia de bacterias dentro de la cavidad de la médula ósea. La mayoría del hueso trabecular en contacto con los implantes dentales estaba necrótico en el área que rodeaba el hueso expuesto, tampoco, se encontraron osteoclastos.<sup>(107)</sup>



**Gráfico 28.** Osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, desarrollada de forma espontánea en un hombre de 60 años de edad, 17 meses después de la colocación de implantes dentales oseointegrados. El paciente inició terapia con zoledronado por vía intravenosa para el tratamiento del mieloma múltiple, al mismo tiempo que se le colocaron los implantes dentales oseointegrados. A) Área de tejido óseo necrótico expuesto que involucra el reborde alveolar del maxilar alrededor de los implantes dentales oseointegrados. B) Los implantes dentales fueron removidos debido a que el paciente no respondió al tratamiento no quirúrgico. Nótese el hueso necrótico integrado con los implantes dentales. *Tomado de Lazarovici et al., 2010.*

Aunque, como se ha mencionado antes, pareciera que la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos se produce por daños a la mucosa y los tejidos

duros que resultan, por ejemplo, de procedimientos quirúrgicos. También se ha descrito que esta condición se puede presentar de forma espontánea; por ello, su patogénesis permanece desconocida.<sup>(107)</sup>

Cabe destacar que a la paciente no se le realizó ningún procedimiento quirúrgico que pudiera causar la osteonecrosis durante el tratamiento con bifosfonatos. Adicionalmente, la oseointegración se mantuvo alrededor de una gran superficie de los implantes dentales.<sup>(107)</sup>

Shirota *et al.*<sup>(107)</sup> concluyeron que la periimplantitis no causó la osteonecrosis del maxilar, sino que se desarrolló alrededor de unos implantes en buen funcionamiento como producto de una infección secundaria. Ellos opinan que la osteonecrosis se pudo desarrollar por otros factores, tales como: 1) la inhibición excesiva del remodelado óseo por los bifosfonatos aminados, 2) la acumulación de microfracturas en el hueso trabecular alrededor de los implantes como consecuencia de la carga mecánica de los mismos, 3) la reacción inflamatoria causada por el medicamento libre en los tejidos, que se ha acumulado en el tejido óseo durante las microfracturas, 4) la interacción con drogas antineoplásicas, 5) el incremento del

riesgo de infección debido a la supresión del sistema inmune y 6) el incremento de la reacción inflamatoria como resultado del sinergismo entre el bifosfonato aminado libre y los lipopolisacáridos derivados de las bacterias de la cavidad bucal.

Con respecto al papel de la periimplantitis, Shibutani *et al.*<sup>(181)</sup> realizaron un estudio en perros, a los cuales se les colocaron implantes dentales oseointegrados en la mandíbula. Posterior a la oseointegración de los mismos, se les indujo periimplantitis de forma experimental, con la finalidad de evaluar el efecto del pamidronato administrado intramuscularmente sobre la misma. Los resultados demostraron que el medicamento puede inhibir la progresión de la resorción del hueso alveolar producto de la periimplantitis.

En el futuro, se puede esperar un incremento en la población de pacientes con implantes dentales oseointegrados, que en algún momento puedan desarrollar una condición que necesite el tratamiento con bifosfonatos administrados de forma intravenosa.<sup>(100)</sup> Por ello, esta situación requiere de más investigación debido a que todavía no se ha podido explicar con exactitud la patogénesis de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos posterior al tratamiento

con implantes dentales oseointegrados.<sup>(107)</sup>

### **3.3. Efecto de los bifosfonatos aplicados de forma tópica en el tratamiento con implantes dentales oseointegrados**

El proceso biológico de la oseointegración de los implantes dentales requiere un tiempo, pareciera que este tiempo se podría reducir con un tratamiento local con bifosfonatos,<sup>(33)</sup> debido a la gran afinidad de estos medicamentos con el tejido óseo.<sup>(20)</sup>

En este sentido, se han realizado estudios en diferentes modelos experimentales en animales, a los que se les ha colocado implantes de titanio,<sup>(182-192)</sup> de acero inoxidable,<sup>(37,193-195)</sup> de tantalio<sup>(196)</sup> recubiertos con bifosfonatos, para evaluar el efecto que tiene el transporte local de la droga en el tejido óseo, alrededor de los implantes<sup>(182-189,192,196)</sup> y en la fijación mecánica inicial de los mismos.<sup>(37,184,186,187,189,193-195)</sup>

El análisis histomorfométrico,<sup>(182,183,186-189,192,193)</sup> de fluorescencia,<sup>(183,188)</sup> radiográfico<sup>(189,196)</sup> y biomecánico<sup>(37,184,186,187,189,193-195)</sup> ha demostrado mejores resultados, cuando los implantes se recubren con bifosfonatos.<sup>(182-184,188,189,192-196)</sup> Estos resultados se describen con respecto al porcentaje de hueso alrededor de los implantes,<sup>(182,183,187-189,192,193)</sup> la tasa de

formación ósea,<sup>(183,188)</sup> la densidad ósea,<sup>(185,186,193)</sup> la superficie de contacto<sup>(189,196)</sup> y la resistencia a la remoción con torque<sup>(37,193)</sup> o sin torque,<sup>(37,184,186,187,189,194,195)</sup> al compararlos con un grupo control.<sup>(182-184,188,189,192-196)</sup>

Pareciera que el tipo de droga que se utiliza y el tiempo de liberación local de la misma influyen sobre la respuesta del hueso alrededor de los implantes.<sup>(20)</sup> Se han propuesto varias metodologías, con la finalidad de fijar las moléculas de bifosfonato a la superficie del implante.<sup>(20,182-189,192-196)</sup>

Así, se han utilizado implantes con cubierta de hidroxiapatita sola<sup>(182,183,185-187,196)</sup> o en combinación con un factor básico de crecimiento fibroblástico,<sup>(189)</sup> de fosfato de calcio,<sup>(188,192,195)</sup> con una capa entrecruzada de fibrinógeno<sup>(184,193,194)</sup> o simplemente pulidos,<sup>(182-184)</sup> a los cuales se les ha rociado<sup>(196)</sup> o se han sumergido en varias soluciones con diferentes bifosfonatos aminados, para lograr un recubrimiento con los mismos.<sup>(182-189,192-196)</sup>

Un método simple y efectivo para lograr la unión de los bifosfonatos a los implantes implica recubrirlos con una capa fina de hidroxiapatita o de fosfato de calcio. Posteriormente, se va a

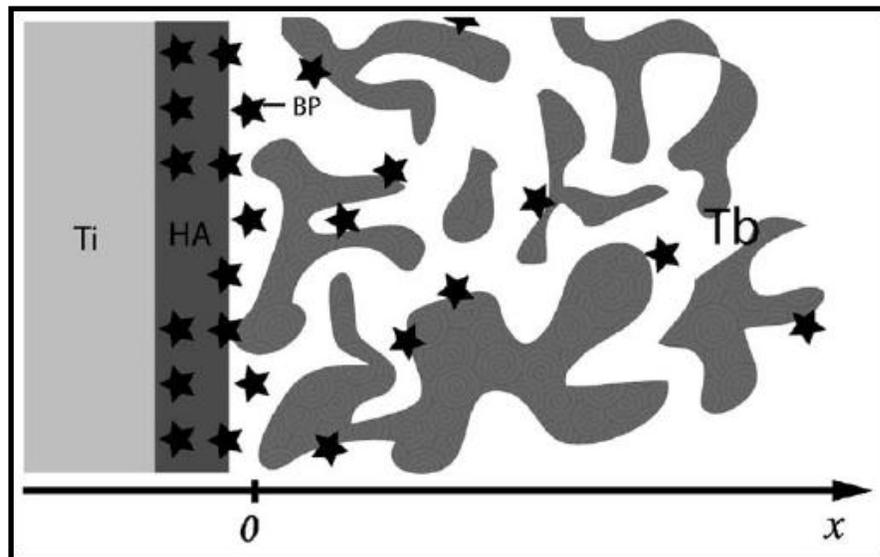
depositar la droga en una solución acuosa, para luego sumergir los implantes en la misma. Esta técnica se fundamenta en la afinidad química conocida de los bifosfonatos por el fosfato de calcio, la misma afinidad que permite su unión selectiva al tejido óseo.<sup>(196)</sup> Inclusive, con esta combinación se ha demostrado una disminución de la adherencia de las bacterias a la superficie del implante<sup>(197)</sup> y un aumento de las propiedades osteogénicas de los osteoblastos alrededor de los mismos, para así mejorar la oseointegración.<sup>(197,198)</sup>

Debido a que la cubierta de hidroxiapatita es resorbida posterior a la implantación, la inclusión del bifosfonato dentro de la misma puede permitir una administración local continua de la droga. (Gráfico 29) Esto puede funcionar hasta que se complete el crecimiento óseo en su totalidad y proporcionar una estructura ósea más resistente alrededor de los implantes.<sup>(199)</sup>

Con solo la inmersión de un implante con cubierta de hidroxiapatita en una solución de bifosfonato por 15 min, se proporciona una concentración suficiente desde el punto de vista clínico.<sup>(199)</sup>

Cuando se utilizan implantes cubiertos con una capa

entrecruzada de fibrinógeno se busca incrementar la estabilidad mecánica de la película de bifosfonato utilizado como cubierta, aumentar el número de grupos carboxilo a los cuales se puedan unir los bifosfonatos, inmovilizarlos y proteger a la droga, dentro de esta película de un ataque enzimático.<sup>(194)</sup>



**Gráfico 29.** Esquema simplificado del sistema experimental: el implante de titanio (Ti) se recubre con una capa fina de hidroxiapatita (HA). Las moléculas de bifosfonato (estrellas) inicialmente cargadas en la cubierta de hidroxiapatita se liberan lentamente, difunden en el hueso trabecular periimplantar (Tb) e influyen en el remodelado local. La concentración de bifosfonato y la densidad ósea serán funciones de la distancia  $x$  desde la cubierta del implante. Tomado de Stadelmann et al., 2009.

También, se ha evaluado la aplicación tópica, como una infusión local única de los bifosfonatos, en el neoalveolo correspondiente con el lecho quirúrgico, que se realiza para la colocación del implante en el hueso<sup>(37,190)</sup> o en combinación con aloinjertos óseos, que son sumergidos de forma previa en bifosfonatos.<sup>(191)</sup>

Cuando se han utilizado injertos óseos sumergidos de forma previa en diferentes concentraciones de bifosfonatos, en combinación con la colocación de implantes, es interesante hacer notar que la menor concentración de la droga pareciera incrementar la formación de hueso nuevo. Mientras que, con la mayor concentración se logra un aumento en la inhibición de la resorción del injerto.<sup>(191)</sup> Con estos procedimientos también se ha logrado obtener una mejoría en la fijación mecánica inicial de los implantes,<sup>(37,191)</sup> así como también, un aumento en la formación de tejido óseo nuevo alrededor de los mismos.<sup>(190,191)</sup>

Cabe resaltar que los estudios experimentales, en esta área, se han realizado en modelos de animales, con períodos de observación corto y con implantes sin cargar,<sup>(37,182-196)</sup> algunos colocados en los maxilares<sup>(182,183,192)</sup> y otros, en los huesos largos.<sup>(37,184-191,193-196)</sup> Además, la molécula de bifosfonato, la concentración y el modelo animal se selecciona empíricamente.<sup>(185)</sup> Por tanto, hay una falta de información sobre la influencia de la carga y del tiempo en estos implantes recubiertos con bifosfonatos.<sup>(24)</sup>

Con respecto a la concentración del bifosfonato, hay que hacer notar que en los estudios donde se han utilizado diferentes

concentraciones del medicamento, a medida que ésta aumenta, mejora la fijación mecánica de los implantes. Los resultados siempre son mejores en comparación con el grupo control.<sup>(185-187)</sup>

A pesar de todos los resultados positivos de la aplicación local de los bifosfonatos en el tratamiento con implantes,<sup>(37,182-196)</sup> existen muy pocos estudios en seres humanos.<sup>(200)</sup> Posiblemente, esto se deba al temor que se desarrolle osteonecrosis de los maxilares, cuando se utilizan bifosfonatos en combinación con procedimientos quirúrgicos en la cavidad bucal. No obstante, en un implante dental recubierto con bifosfonato, sólo el hueso adyacente al mismo va a contener la droga y en caso de ser necesario, se puede remover fácilmente, junto con el implante.<sup>(33)</sup>

Abtahi *et al.*<sup>(200)</sup> describen un estudio piloto, con cinco pacientes edéntulos totales superiores, a cada paciente se le colocó siete implantes dentales oseointegrados, para rehabilitarlos protésicamente. En todos los casos, el implante más distal se recubrió, previo a su colocación, con una capa entrecruzada de fibrinógeno unida de forma covalente al metal. Posteriormente, se incubaron en una solución de pamidronato y luego de ibandronato, con la finalidad que el fibrinógeno

absorbiera ambos medicamentos y se unieran a éste.

Los implantes dentales fueron evaluados mediante la medida de la frecuencia de resonancia, en el momento de su colocación y a los 6 meses cuando se hizo el destape y la conexión de los pilares protésicos. La medición con frecuencia de resonancia permitió obtener valores del cociente de estabilidad de los implantes dentales, el cual demostró una mejoría en la fijación de los implantes recubiertos con bifosfonatos. También, a los 6 meses de colocados los implantes dentales, se seleccionaron dos pacientes, a los que se le removieron en bloque los implantes recubiertos con las drogas y se prepararon para pruebas histológicas. El resto de los implantes dentales recubiertos no fueron removidos con la finalidad de realizar un posible seguimiento en el futuro. Histológicamente, ambos implantes dentales demostraron estar completamente oseointegrados, un hueso medular trabeculado maduro se formó en contacto íntimo con los mismos.<sup>(200)</sup>

Abtahi *et al.*<sup>(200)</sup> afirman que la justificación para el uso de los bifosfonatos en este caso, se basa en el desajuste que existe entre la resorción y la formación ósea en un hueso traumatizado. Los bifosfonatos provocan una reducción de la actividad

osteoclástica y permiten un mantenimiento de la actividad de los osteoblastos, así se obtiene un balance positivo y una ganancia en la cantidad de hueso. Incluso, creen que este efecto pudiera explicar el incremento en los valores del cociente de estabilidad para los implantes dentales recubiertos con bifosfonatos.<sup>(200)</sup>

No obstante, este estudio no fue realizado de forma ciega ni aleatoria, por eso es posible que existan otras explicaciones para los resultados obtenidos, que no tengan ninguna relación con los efectos de los bifosfonatos. Los implantes dentales recubiertos con bifosfonatos fueron colocados en un hueso de menor calidad, por esto se pudiera esperar un incremento mayor en los valores del cociente de estabilidad, como resultado de un fenómeno de emparejamiento.<sup>(200)</sup>

Los valores del cociente de estabilidad reflejan varios aspectos de la fijación de los implantes, se cree que el más importante es la altura del implante que se extiende desde el hueso. Igualmente, también es importante la calidad de la fijación en el hueso marginal. Es posible que los cambios a través del tiempo reflejen la calidad de la fijación de los implantes, en vez de valores absolutos. Con estos resultados, es justificable la realización de más estudios para analizar si los

implantes dentales recubiertos con bifosfonatos, pueden reducir el tiempo para la carga de los mismos.<sup>(200)</sup>

Por todo lo anterior, es importante realizar más estudios comparativos que ayuden a determinar el tipo de bifosfonato, la concentración relativa y el método más efectivo para la aplicación del mismo, que pudiera o no incrementar la estabilidad del implante dental oseointegrado.<sup>(20)</sup>

### III. DISCUSIÓN

Los bifosfonatos son un grupo de drogas cuyo mecanismo de acción principal es la inhibición de la resorción ósea, mediante una reducción en la función de los osteoclastos,<sup>(7,10,12,15,18,28,34-37)</sup> cuya potencia dependerá de la presencia o no del grupo amino y de la vía de administración, oral o intravenosa.<sup>(122,129)</sup> De aquí que, los bifosfonatos posean una amplia indicación para el tratamiento de diversas osteopatías con alteraciones del metabolismo óseo.<sup>(1-3,5,9,12,14,16-19,21,22,25,28,30,32,36,46-61,63-80,86)</sup>

No obstante, se ha sugerido que a pesar de los efectos beneficiosos de estos medicamentos, estos pudieran tener un efecto adverso conocido como la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos,<sup>(5,10,12,25,28,46,50,60-64,69,77,87-89,91-121)</sup> en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, como puede ser, la exodoncia, la cirugía periapical o periodontal<sup>(122,129)</sup> y la colocación de implantes dentales oseointegrados. Por todo esto, es importante para el especialista en el área de odontología restauradora que, al diseñar un plan de tratamiento pudiera indicar alguna prótesis implantosoportada, sea capaz de manejar la información existente con respecto a la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, en el tratamiento con implantes dentales

oseointegrados, con la finalidad de establecer las condiciones óptimas para el éxito del mismo.<sup>(67,76,90,100,107,112,115,119,143,167)</sup>

En este sentido, existen dudas con respecto a una gran cantidad de aspectos relacionados con la situación planteada, entre ellas, tal vez, algunas de los más interesantes para nuestro campo de estudio son la patogénesis de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos,<sup>(2,10,54,55,63,87,94,95,116,120,129-132)</sup> el papel de un factor genético en el riesgo de que se produzca la osteonecrosis,<sup>(150,151)</sup> la confiabilidad del CTX como instrumento para la valoración del riesgo de osteonecrosis,<sup>(29,52,54,77,79,97,98,146,152,154,156)</sup> los beneficios de un período de interrupción de la terapia con bifosfonatos antes de la realización de un procedimiento quirúrgico, así como, la duración del mismo<sup>(24,60,72,110,122,129,143)</sup> y la conveniencia del tratamiento con implantes dentales oseointegrados, en pacientes expuestos a los bifosfonatos que van a ser rehabilitados con prótesis implantosoportada.<sup>(7,20,32,36,58,67,75,76,90,100,107,112,115,119,143,166,169,173,182-189,191-196)</sup>

Con relación a la patogénesis de la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, se desconoce, la razón por la cual el maxilar y la mandíbula son los huesos más

afectados, se cree que las características únicas de estos huesos, tales como, su mayor suministro sanguíneo y su mayor tasa de remodelación, la mucosa delgada que los protege y la comunicación directa con el medio externo a través de los dientes, favorecen que estos sean más susceptibles a la inhibición de la actividad osteoclástica, a la actividad de las bacterias de la cavidad bucal y a la inhibición de la angiogénesis, que pudieran estar involucrados con el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares en pacientes en terapia con bifosfonatos.<sup>(2,10,54,55,63,87,94,95,116,120,129-132)</sup> Aunque, estas hipótesis podrían explicar la patogénesis de esta condición,<sup>(130)</sup> todavía se requieren de más estudios.<sup>(2,49,78,130,135)</sup>

Llama la atención que, no todos los pacientes en terapia con bifosfonatos van a desarrollar osteonecrosis de los maxilares, debido a esto existe la posibilidad que una variación genética individual, como un polimorfismo de un solo nucleótido del gen CYP2C8, pudiera conferir susceptibilidad o resistencia a desarrollar esta complicación. No obstante, estos resultados se encontraron en un pequeño grupo de pacientes con mieloma múltiple, tratados con bifosfonatos administrados de forma intravenosa, situación que exige la realización de más estudios independientes que permitan confirmar estos hallazgos.<sup>(150,151)</sup>

Pareciera que la medida del CTX, en el suero, se podría utilizar para evaluar el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, antes de realizar algún procedimiento de cirugía bucal.<sup>(98,152)</sup> La interrupción de esta terapia, se relaciona con una mejoría significativa de los valores de CTX.<sup>(77,79,97,154)</sup> Se ha demostrado que existe una recuperación clínica del tejido óseo en respuesta a ese período de interrupción.<sup>(77)</sup> Sin embargo, hasta los momentos no existen suficientes bases que demuestren la confiabilidad del CTX, para identificar pacientes en riesgo.<sup>(29,52,54,79,97,146, 152,156)</sup>

Una limitación, para esta identificación, es que el CTX va a proporcionar un valor, aproximado, de la tasa de remodelado óseo de todo el cuerpo y no va a ser específico para el maxilar y la mandíbula, que van a ser los huesos más afectados por la administración de los bifosfonatos, debido a su mayor tasa de remodelado. Adicionalmente, el uso del CTX tendría un mayor significado, sólo si se pudiera comparar con una medida base, obtenida antes de la administración de la droga.<sup>(54)</sup> Sería valioso que se pudiera motivar a los profesionales de la salud, sobre la indicación de rutina de este examen, de forma previa, al inicio de un tratamiento con bifosfonatos.

Para disminuir el riesgo de osteonecrosis de los maxilares en pacientes que están en tratamiento con bifosfonatos administrados por vía oral por más de tres años, se ha planteado, si la condición sistémica lo permite, que se interrumpa la terapia por un período entre tres y seis meses antes y tres meses después, si se requiere realizar un procedimiento electivo de cirugía bucal.<sup>(72,122,143)</sup> Sin embargo, no existe evidencia concreta acerca de la relación entre cualquier período de interrupción de la terapia con bifosfonatos y la reducción de la incidencia de osteonecrosis de los maxilares,<sup>(24,60,129)</sup> más aun, no se ha definido la duración exacta de ese período.<sup>(24)</sup>

En el caso de pacientes en terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, su interrupción antes de la realización de un procedimiento quirúrgico, no ofrece un beneficio a corto plazo, debido a la permanencia de estos agentes, dentro del tejido óseo por un largo período. Es de hacer notar que, tampoco, se han determinado los beneficios de la interrupción de estos medicamentos a largo plazo.<sup>(54)</sup>

En odontología, así como, la exodoncia es el procedimiento que más se ha asociado al proceso de osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con bifosfonatos, es posible que

otros tratamientos que involucren la realización de un procedimiento quirúrgico, como la colocación de implantes dentales oseointegrados, pudiera producir un efecto similar.<sup>(67,90, 100,107,112,115,119)</sup> En este sentido, se ha generado mucha controversia debido a que el tratamiento con implantes dentales oseointegrados, en pacientes en terapia con bifosfonatos, en algunos casos, ha fracasado<sup>(36,67,76, 100,112,115,119,143,168)</sup> y en otros ha resultado exitoso.<sup>(32,36,58,67,75,76,91,143,166-169)</sup>

En pacientes en terapia con bifosfonatos, administrados por vía oral, previo a la colocación de implantes dentales oseointegrados, se ha encontrado que la tasa de supervivencia de los mismos es igual que en pacientes que no han estado expuesto al medicamento,<sup>(32,36,58,67,76,143,166-169)</sup> hasta, con un periodo de exposición superior a los 3 años y sin interrumpir la administración de la droga.<sup>(36,58,67,143,166-169)</sup> Incluso, se ha sugerido que es posible rehabilitar con prótesis implantosoportada a estos pacientes.<sup>(32,36,58,67,76,143,166-168)</sup>

No obstante, resulta difícil aceptar esta afirmación si tomamos en cuenta ciertas debilidades de los estudios que apoyan esta posición, tales como, la naturaleza retrospectiva de algunos,<sup>(36,67,76,143,166-168)</sup> la información obtenida del

autoexamen de los pacientes,<sup>(166)</sup> el desconocimiento del número exacto de pacientes en tratamiento con bifosfonatos, a los cuales se les colocaron implantes dentales oseointegrados<sup>(67)</sup> y la poca cantidad de pacientes evaluados.<sup>(32,58,167,168)</sup> Más aun, cuando se han descrito otros casos, en los cuales la osteonecrosis fue la causa que ocasionó la falla de los implantes dentales, en pacientes expuestos a los bifosfonatos administrados de forma oral.<sup>(100,112,115,119)</sup> Pareciera, entonces, que no se han obtenido resultados concluyentes,<sup>(32,58,167,168)</sup> de allí que, deberíamos manejar estos con cautela.

Es interesante hacer notar que cuando se ha tenido que retirar los implantes dentales como consecuencia del diagnóstico de osteonecrosis asociada a la terapia con bifosfonatos, independientemente de la vía de administración, en pocos casos se ha presentado esta condición durante los 6 meses siguientes a la cirugía de primera fase, cuando no están comunicados con el medio bucal.<sup>(100,119)</sup> En la mayoría de los casos, la osteonecrosis se ha desarrollado en un tiempo superior. La razón de esto pareciera ser que es el resultado de la cirugía de segunda fase, que comunica el implante dental oseointegrado con el medio bucal y debido a que, como la oseointegración es un proceso biológico dinámico, este se pudiera alterar.<sup>(100,112,115)</sup>

Existe muy poca información con respecto a la colocación de implantes dentales oseointegrados en pacientes que se encuentran en terapia con bifosfonatos, administrados por vía intravenosa. Esto debido, posiblemente, a que la mayoría de los odontólogos no indican este tratamiento a estos pacientes, por el alto riesgo que tienen de desarrollar osteonecrosis.<sup>(7)</sup> Se encontró un caso presentado por Ferrari *et al.*<sup>(91)</sup> que resultó exitoso, probablemente por el uso de hueso microvascularizado sano, mientras que Lazarovici *et al.*<sup>(100)</sup> en un estudio retrospectivo de trece casos y Favia *et al.*<sup>(90)</sup> en el reporte de un caso encontraron que la osteonecrosis fue la causa común que generó la pérdida de los implantes dentales oseointegrados. Inclusive, en terapia con clodronato, que es un bifosfonato no aminado, asociado con un bajo riesgo de producir osteonecrosis.

Cuando la colocación de implantes dentales oseointegrados se realiza de forma previa al inicio de la terapia con bifosfonatos, teóricamente, debería existir un menor riesgo de osteonecrosis.<sup>(7)</sup> Sin embargo, como la oseointegración es un proceso dinámico, cualquier elemento que afecte este mecanismo biológico pudiera comprometer la longevidad de los implantes dentales.<sup>(173)</sup>

En este sentido, cuando el bifosfonato se administra por vía oral, es difícil encontrar estudios que evalúen esa situación de forma específica. Por lo general, se describe el efecto del medicamento sobre el tratamiento con implantes dentales oseointegrados, independientemente, que estos se hayan colocado antes o después de empezar la terapia con bifosfonatos.<sup>(100)</sup> Los pocos estudios específicos encontrados parecieran describir un riesgo bajo en la producción de una falla en la oseointegración que genere la pérdida de los implantes dentales oseointegrados.<sup>(67,76,100,143,167)</sup>

Por el contrario, cuando el bifosfonato se administra por vía intravenosa para el tratamiento de enfermedades malignas, posterior a la colocación de los implantes dentales oseointegrados, los pocos estudios encontrados describen que es frecuente que se tengan que remover los mismos, producto del desarrollo de la osteonecrosis. Aunque, incluso en estas condiciones se ha observado, mediante el análisis histológico, que la oseointegración se mantiene en algunas zonas de los implantes dentales retirados, en combinación con zonas de osteonecrosis.<sup>(90,107)</sup>

En algunos estudios experimentales, realizados en

animales, con la finalidad de evaluar si se puede acelerar el proceso biológico de la oseointegración de los implantes, mediante el uso tópico de bifosfonatos,<sup>(182-189,191-196)</sup> se ha demostrado una mejoría en la formación de tejido óseo alrededor de los mismos<sup>(182-189,192,196)</sup> y en su fijación mecánica inicial.<sup>(184,186,187,189,193-195)</sup> No obstante, estos resultados se deben manejar con precaución, debido a que los implantes no se cargan,<sup>(183-189,192-196)</sup> algunos no estuvieron expuestos al medio bucal,<sup>(184-189,193-196)</sup> y el período de observación fue corto.<sup>(37,182-189,192-196)</sup> Además, no se ha definido por completo que bifosfonato utilizar, ni el mejor método para llevarlo al lecho quirúrgico.<sup>(20,182-189,192-196)</sup>

En un estudio en seres humanos, Abtahi *et al.*<sup>(200)</sup> compararon la oseointegración de implantes dentales recubiertos con bifosfonatos con la de implantes dentales convencionales. Se encontró una mejoría en la fijación de los implantes recubiertos, así como también, una completa oseointegración de los mismos. Sin embargo, los resultados se deben examinar con cautela, por las limitadas experiencias en seres humanos, que evalúan el uso tópico de los bifosfonatos. Además, el diseño de la investigación tiene debilidades, tales como, que no se realizó doble ciego, ni de forma aleatoria y la muestra fue pequeña.

Como odontólogos restauradores, que en algún momento tendremos la necesidad de planificar una rehabilitación con prótesis implantosoportada, en pacientes en terapia con bifosfonatos, se nos plantean muchas interrogantes con respecto a todos los aspectos planteados, resulta obvio la necesidad de continuar la investigación sobre esta materia, de manera de encontrar respuestas que nos permitan definir protocolos, que nos garanticen el éxito del tratamiento con implantes dentales en estos pacientes.<sup>(28,107)</sup> Hasta el momento, esto se ha dificultado debido al desconocimiento sobre el papel de la suspensión de los bifosfonatos antes de la realización de un procedimiento quirúrgico,<sup>(24,60,129)</sup> el tiempo exacto que debería durar la misma, para evitar complicaciones<sup>(24,60,72,110,122,129,143)</sup> y los efectos de los bifosfonatos cuando los implantes dentales se colocan antes<sup>(7,67,76,90,100,107,143,167,173)</sup> o después de iniciado el tratamiento con estas drogas.<sup>(7,32,36,58,67,76,90,91,100,112,115,119,143,166-169)</sup>

#### **IV. CONCLUSIONES**

1.- Pareciera que existe una asociación convincente, aunque circunstancial, entre la terapia con bifosfonatos y el riesgo de desarrollar la osteonecrosis de los maxilares; sin embargo, la evidencia no respalda completamente la relación causal directa entre ambas. Hasta los momentos, no se ha logrado describir, con exactitud, la patogénesis de esta condición, que ofrezca las respuestas necesarias para justificar tal asociación.

2.- No se ha podido explicar, completamente, la razón por la cual el maxilar y la mandíbula son el objetivo exclusivo de la osteonecrosis asociada a la terapia con bifosfonatos. Pareciera ser que ciertas características de estos huesos como su mayor suministro sanguíneo, su mayor tasa de remodelación, la mucosa delgada que los protege y la comunicación directa con el medio externo, a través de los dientes, pudieran hacerlos más susceptibles.

3.- El riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos se ha clasificado con base al análisis de diferentes factores, entre los cuales se encuentran aquellos relacionados con la droga, con los aspectos locales, los aspectos demográficos y sistémicos y los aspectos genéticos.

4.- Entre los aspectos relacionados con la droga, en el riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, se debe considerar el tipo de medicamento, la vía de administración y la duración de la terapia. La presencia del grupo amino y su administración intravenosa están asociados con un mayor riesgo que se desarrolle la condición. Igualmente, una mayor duración de la terapia incrementará este riesgo, independientemente, del tipo de bifosfonato y la vía de administración.

5.- Entre los aspectos locales, en el riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, la exodoncia es el procedimiento quirúrgico más vinculado con el riesgo que se produzca la complicación, aunque se desconoce la razón. Igualmente, existen dudas sobre el papel de un período de interrupción de la administración del medicamento, previo a un procedimiento quirúrgico, en la disminución de este riesgo y de ser así, tampoco se ha definido la duración exacta del mismo.

6.- Entre los factores demográficos y sistémicos, en el riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, podemos encontrar que la edad, la raza, las comorbilidades como las enfermedades malignas, el tratamiento

con agentes quimioterapéuticos y corticoesteroides, el cigarrillo, la obesidad y la diabetes *mellitus* pudieran estar relacionadas con un aumento del riesgo de desarrollar esta complicación. De aquí la importancia de la historia clínica en el análisis del riesgo.

7.- Entre los factores genéticos, en el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares en pacientes en terapia con bifosfonatos, encontramos que un polimorfismo específico del gen CYP2C8, pudiera estar asociado a un mayor riesgo de desarrollar la condición. No obstante, se necesita más investigación en esta área para confirmar estos hallazgos.

8.- La utilización del CTX, para determinar el riesgo de desarrollar la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos, es discutible debido a que no es un marcador específico de la tasa de recambio óseo del maxilar y la mandíbula, además, clínicamente éste sería más útil si se dispusiera del valor inicial, que sirviera como referencia.

9.- En pacientes que van a recibir o están en terapia con bifosfonatos, el objetivo del tratamiento odontológico será el mantenimiento de la salud bucal, a través de controles periódicos y procedimientos conservadores. Cuando el paciente está en

terapia con bifosfonatos, sobre todo si estos se administran por vía intravenosa, se deben evitar los procedimientos quirúrgicos.

10.- Los pacientes en terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa presentan un alto riesgo de desarrollar la osteonecrosis de los maxilares, ante tratamientos que requieran la realización de un procedimiento quirúrgico, como puede ser, la colocación de implantes dentales oseointegrados, por tanto, es un procedimiento que se debe evitar en estos casos.

11.- Los pacientes en terapia con bifosfonatos administrados por vía oral presentan un riesgo de desarrollar la osteonecrosis de los maxilares, como consecuencia del procedimiento quirúrgico para la colocación de los implantes dentales oseointegrados. No obstante, ante los resultados clínicos contradictorios, surgen muchas interrogantes con respecto a la conducta a seguir. Se requieren más estudios que permitan definir protocolos para el mejor manejo de estos casos.

12.- Cuando la terapia con bifosfonatos se inicia posterior a la colocación de los implantes dentales oseointegrados, independientemente de la vía de administración de la droga, aunque no se esperaría el desarrollo de la osteonecrosis de los

maxilares, debido a que la cirugía se realiza de forma previa, en algunos casos se desarrolla esta complicación. El impacto de los bifosfonatos en la oseointegración y en el éxito de los implantes dentales, a largo plazo, es un área que requiere mayor investigación.

13.- Se ha propuesto el uso tópico de los bifosfonatos, con la finalidad de reducir el tiempo necesario para que ocurra la oseointegración de los implantes dentales y así, disminuir el tiempo para realizar la carga de los mismos. Se necesita más investigación para que se pudiera considerar un procedimiento de rutina en seres humanos.

## V. REFERENCIAS

1. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocrine Reviews*. 1998;19(1):80-100.
2. Bourgeois SL Jr. Bisphosphonate medications – The good, the bad, and the ugly. *Texas Dental Journal*. 2009;126(7):596-604.
3. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, *et al*. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(17):3719-3736.
4. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, *et al*. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8580-8587.
5. Junquera L, Gallego L, Cuesta P, Pelaz A, De Vicente JC. Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *American Journal of Otolaryngology – Head and Neck Medicine and Surgery*. 2009;30(6):390-395.
6. Lozano-Tonkin C. Farmacología del calcio y del hueso. En: Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A, Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 18va ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008. p.693-703.
7. Mínguez MP, Llorca CS, Silvestre FJ. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: A review and update. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2008;13(12):E755-E760.
8. Oizumi T, Funayama H, Yamaguchi K, Yokoyama M, Takahashi H, Yamamoto M, *et al*. Inhibition of necrotic actions of nitrogen-containing bisphosphonates (NBPs) and their elimination from bone by etidronate (a Non-NBP): A proposal for possible utilization of etidronate as a substitution drug for NBPs. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(5):1043-1054.

9. Otomo-Corgel J, Implants and oral bisphosphonates: Risky business?. *Journal of Periodontology*. 2007;78(3):373-376.
10. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004;62(5):527-534.
11. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999;25(1):97-106.
12. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of jaws: A clinical report of 11 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;35(7):588-593.
13. Cremers S, Pillai GC, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: Use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005;44(6):551-570.
14. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *Journal of Dental Research*. 2007;86(11):1022-1033.
15. Marcus R. Fármacos que afectan la calcificación y el recambio óseo. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 10ma ed. Volumen II. México: McGraw-Hill Interamericana; 2003. p.1735-1764.
16. Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: Physical chemistry revisited. *Bone*. 2006;38(5):613-616.
17. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, *et al*. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*. 2000;88(12 Suppl):2961-2978.
18. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, *et al*. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of

the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates?. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2007;64(3):198-207.

19. Green JR. Zoledronic acid: Pharmacologic profile of a potent bisphosphonate. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2005;690(10):2439-2448.
20. Berardi D, Carlesi T, Rossi F, Calderini M, Volpi R, Perfetti G. Potential applications of biphosphonates in dental surgical implants. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2007;20(3):455-466.
21. Conte PF, Coleman R. Bisphosphonates in the treatment of skeletal metastases. *Seminars in Oncology*. 2004;31 Suppl10:59-63.
22. Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Journal of Dental Education*. 2008;72(8):919-929.
23. Marx RE. Uncovering the cause of "Phossy Jaw" Circa 1858 to 1906: Oral and Maxillofacial Surgery Closed Case Files - Case Closed. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;66(11):2356-2363.
24. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2009;20(4):87-95.
25. Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes. A medical claims study of 714,217 people. *The Journal of the American Dental Association*. 2008;139(1):23-30.
26. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: Part I: Absolute contraindications. *Implant Dentistry*. 2006;15(4):353-358.
27. Phillips G. Bisphosphonate therapy and dental treatment. *Journal of the Indiana Dental Association*. 2007-2008;86(4):4-8.

28. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. History, etiology, prevention, and treatment. Canada: Quintessence Publishing Co, Inc; 2007. 150p.
29. Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, Morata-Murcia IM, Mompeán-Gambín MC, Calvo-Guirado JL. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates. A bibliographic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2009;15(1):e65-e69.
30. Ruggiero SL, Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): Initial discovery and subsequent development. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):13-18.
31. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. 1996;18(2):75-85.
32. Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. *Journal of Periodontology*. 2007;78(3):584-594.
33. Aspenberg P. Bisphosphonates and implants. An overview. *Acta Orthopaedica*. 2009;80(1):119-123.
34. Chacon GE, Stine EA, Larsen PE, Beck M, McGlumphy EA. Effect of alendronate on endosseous implant integration: An in vivo study in rabbits. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;64(7):1005-1009.
35. Gandolfi MG, Pugnali A, Mattioli-Belmonte M, Muzzarelli R, De Benedittis A, Mengucci P, *et al*. Osteoblast behaviour in the presence of bisphosphonates: Ultrastructural and biochemical in vitro studies. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1999;17(3):327-333.
36. Kasai T, Pogrel A, Hossaini M. The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *Journal of the California Dental Association*. 2009;37(1):39-42.
37. Skoglund B, Holmertz J, Aspenberg P. Systemic and local

- ibandronate enhance screw fixation. *Journal of Orthopaedic Research*. 2004;22(5):1108-1113.
38. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, *et al*. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1995;10(10):1478-1487.
  39. Åstrand J, Aspenberg P. Reduction of instability-induced bone resorption using bisphosphonates: High doses are needed in rats. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2002;73(1):24-30.
  40. McKee T, McKee JR. Bioquímica. Las Bases Moleculares de la Vida. 4ta ed. México: McGraw-Hill Interamericana; c2009. Capítulo 12, Metabolismo lipídico; p. 414-466.
  41. Hicks JJ. Colesterol. En: Hicks JJ. Bioquímica. 2da ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p.337-349.
  42. Botham KM, Mayes PA. Síntesis, transporte y excreción de colesterol. En: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper. Bioquímica ilustrada. 28va ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2010. p.224-233.
  43. Voet D, Voet JG. Bioquímica. 3ra ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; c2006. Capítulo 25, Metabolismo de los lípidos; p. 945-1021.
  44. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ta ed. Volumen II. México: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p.2603-2615.
  45. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(4):581-589.
  46. Dannemann C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy A severe secondary disorder. *Bone*. 2007;40(4):828-834.

47. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *The New England Journal of Medicine*. 1997;336(8):558-566.
48. Fantasia JE. Bisphosphonates-what the dentist needs to know: Practical considerations. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):53-60.
49. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *The American Journal of Medicine*. 2008;121(6):475-483.
50. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, *et al*. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008;23(6):826-836.
51. Krane SM, Schiller AL. Enfermedad de Paget y otras displasias del hueso. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 15ta ed. Volumen II. México: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p.2616-2625.
52. Mellado-Valero A, Ferrer-García JC, Calvo-Catalá J, Labaig-Rueda C. Implant treatment in patients with osteoporosis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2009;15(1):e52-e57.
53. Ruggiero SL, Carlson ER. Comprehensive review of bisphosphonate therapy: Implications for the oral and maxillofacial surgery patient. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):1.
54. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *Journal of Dental Research*. 2007;86(11):1013-1021.
55. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2006;102(4):433-441.

56. Silverman SL, Maricic M. Recent developments in bisphosphonate therapy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2007;37(1):1-12.
57. Siris ES. Paget's disease of bone. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(7):1061-1065.
58. Torres J, Tamimi F, Garcia I, Herrero A, Rivera B, Sobrino JA, *et al*, Dental implants in a patient with paget disease under bisphosphonate treatment: A case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2009;107(3):387-392.
59. Kanis JA, Gertz BJ, Singer F, Ortolani S. Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. *Osteoporosis International*. 1995;5(1):1-13.
60. Cavanna L, Bertè R, Arcari A, Mordenti P, Pagani R, Vallisa D. Osteonecrosis of the jaw. A newly emerging site-specific osseous pathology in patients with cancer treated with bisphosphonates. Report of five cases and review of the literature. *European Journal of Internal Medicine*. 2007;18(5):417-422.
61. Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, *et al*. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*. 2006;91(7):968-971.
62. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Annals of Oncology*. 2007;18(12):2015-2019.
63. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005;63(11):1567-1575.
64. Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L,

- Bonneterre J, *et al.* Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine.* 2008;75(1):34-40.
65. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Magnetto S, Ebetino FH, Colombel M, *et al.* Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Research.* 2000;60(11):2949-2954.
  66. Dass CR, Tran TMN, Choong PFM. Angiogenesis inhibitors and the need for anti-angiogenic therapeutics. *Journal of Dental Research.* 2007;86(10):927-936.
  67. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: A south australian case series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2010;68(2):337-343.
  68. Gourion-Arsiquaud S, Allen MR, Burr DB, Vashishth D, Tang SY, Boskey AL. Bisphosphonate treatment modifies canine bone mineral and matrix properties and their heterogeneity. *Bone.* 2010;46(3):666-672.
  69. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MG, Paula LM, *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology.* 2006;102(1):14-21.
  70. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, *et al.* Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England Journal of Medicine.* 2007;356(18):1809-1822.
  71. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, *et al.* Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine.* 2004;350(12):1189-1199.
  72. Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY, Chang SW. Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw - A serial case analysis. *Journal of Oral and*

Maxillofacial Surgery. 2010;68(5):1055-1063.

73. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, *et al*; Osteoporosis Methodology Group; Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews*. 2002;23(4):517-523.
74. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, *et al*; Osteoporosis Methodology Group; Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Reviews*. 2002;23(4):508-516.
75. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 2006;21(3):349-353.
76. Martin DC, O'Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, *et al*. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(3):508-514.
77. Marx RE, Cillo JE, Ulloa J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65(12):2397-2410.
78. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?. *Bone*. 2007;41(3):318-320.
79. Lee CY, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: A prospective clinical study. *Implant Dentistry*. 2010;19(1):29-38.
80. Reid DM. Update on the Use of Zoledronic Acid in the Management of Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*. 2010;8(3):145-150.

81. Potts JT Jr. Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros procesos hipercalcémicos e hipocalcémicos. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ta ed. Volumen II. México: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p.2579-2603.
82. Mehrotra B. Bisphosphonates-role in cancer therapies. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):19-26.
83. Longo DL. Trastornos de las células plasmáticas. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ta ed. Volumen I. México: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p.861-868.
84. Patel SR, Benjamin RS. Sarcomas de los tejidos blandos y del hueso. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ta ed. Volumen I. México: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p.740-744.
85. Oh TJ, Bashutski J, Giannobile WV. The interrelationship between osteoporosis and oral bone loss. *Grand Rounds in Oral-Systemic Medicine*. 2007;2(2):10-21.
86. Landesberg R, Eisig S, Fennoy I, Siris E. Alternative indications for bisphosphonate therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):27-34.
87. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003;61(9):1115-1118.
88. Diego R, D'Orto O, Pagani D, Agazzi A, Marzano U, Troletti GD, *et al*. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: A therapeutic dilemma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2007;103(3):e1-e5.
89. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, *et al*. Reduction of osteonecrosis of the jaw

(ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals of Oncology*. 2009;20(1):117-120.

90. Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: A clinical and histological case report. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2011;13(1):58-63.
91. Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A, Balestreri A, *et al.* Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;66(5):999-1003.
92. Gallego L, Junquera L. Consequence of therapy discontinuation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;47(1):67-68.
93. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Guarneri V, Adamus A, Nooka AK, *et al.* Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *Journal of Clinical Oncology (Meeting Abstracts)*. 2006;24 Suppl18:8528.
94. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(8):1100-1103.
95. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, *et al.* Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(3):1172-1175.
96. Kos M, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2010;38(4):255-259.
97. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of c-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and

management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(6):1167-1173.

98. Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. Correlation between serum c-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(12):2644-2648.
99. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A single-center study of 101 patients. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 2009;67(4):850-855.
100. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(4):790-796.
101. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, *et al*. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *American Journal of Otolaryngology – Head and Neck Medicine and Surgery*. 2007;28(3):158-163.
102. Markose G, Mackenzie FR, Currie WJ, Hislop WS. Bisphosphonate osteonecrosis: A protocol for surgical management. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;47(4):294-297.
103. Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero SL. Outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – Importance of staging and management guidelines: A large single institutional update. *Journal of Clinical Oncology (Meeting Abstracts)*. 2008;26:20526.
104. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. 2005;104(1):83-93.
105. O’Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, *et al*. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the

jaw: Bone scintigraphy as an early indicator. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(7):1363-1372.

106. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A prospective study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2010;110(1):46-53.
107. Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: Report of a case. *Clinical Oral Implants Research*. 2009;20(12):1402-1408.
108. Wade ML, Suzuki JB. Issues related to diagnosis and treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Grand Rounds in Oral-Systemic Medicine*. 2007;2(2):46-53B.
109. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, *et al.* Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: A single-centre experience in 303 patients. *British Journal of Haematology*. 2006;134(6):620-623.
110. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, *et al.* A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2007;21(7):1545-1548.
111. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A review of 2,400 patient cases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2010;136(8):1117-1124.
112. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: A case report and literature review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(7):1662-1666.
113. Lo JC, O’Ryan FC, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, *et al.* Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(2):243-253.

114. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, *et al.* Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence - a multi-centre study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2011;39(4):272-277.
115. Shin EY, Kwon YH, Herr Y, Shin SI, Chung JH. Implant failure associated with oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Periodontal and Implant Science.* 2010;40(2):90-95.
116. Subramaniam RM, Miller GM. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the mandible. *European Journal of Radiology Extra.* 2008;66(1):e9-e11.
117. Takagi Y, Sumi Y, Harada A. Osteonecrosis associated with short-term oral administration of bisphosphonate. *The Journal of Prosthetic Dentistry.* 2009;101(5):289-292.
118. Tong CK, Ho ST, Wong SL. Osteonecrosis of the jaw after oral bisphosphonate for osteoporosis. *Hong Kong Medical Journal.* 2010;16(2):145-148.
119. Torres V, Rodríguez M, Sosa RD, Ríos MP, Dellán A, Duarte I. Bifosfonatos e implantes dentales: Revisión de la literatura y reporte de caso. *Revista Venezolana de Investigación Odontológica.* 2007;7(2).
120. Yamaguchi K, Oizumi T, Funayama H, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y. Osteonecrosis of the jawbones in 2 osteoporosis patients treated with nitrogen-containing bisphosphonates: Osteonecrosis reduction replacing NBP with non-NBP (etidronate) and rationale. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2010;68(4):889-897.
121. Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG Jr, Barasch A, Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Special Care in Dentistry.* 2010;30(2):77-82.
122. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-

related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65(3):369-376.

123. Siddiqi A, Payne AG, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A medical enigma?. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2009;108(3):e1-e8.
124. Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hurn JM, *et al*. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Journal of Oncology Practice*. 2006;2(1):7-14.
125. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):2-12.
126. Woo SB, Mawardi H, Treister N. Comments on “osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification”. *Oral Oncology*. 2009;45(8):740.
127. Allen MR, Ruggiero SL. Higher bone matrix density exists in only a subset of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(7):1373-1377.
128. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):75-84.
129. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, *et al*. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2010;28(4):365-383.

130. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: So many hypotheses, so few data. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):61-70.
131. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;66(4):767-775.
132. Escobar EA, López J, Marques MS, Chimenos E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: Revisión sistemática. *Avances en Odontoestomatología*. 2007;23(2):91-101.
133. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari R, *et al.* Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: A correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2008;105(3):358-364.
134. Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A, Wang L, Matsumoto-Nakano M, Hata K, *et al.* Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2010;28(2):165-175.
135. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Is pH the missing part in the pathogenesis puzzle?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(5):1158-1161.
136. Gliklich R, Wilson J. Epidemiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: The utility of a national registry. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):71-74.
137. Dodson TB. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):44-52.

138. Fiacchi-Hudak D. The importance of medical-dental collaboration in bisphosphonate therapy. *Grand Rounds in Oral-Systemic Medicine*. 2007;2(2):34-35.
139. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: Clinical findings, assessment of risk, and preventive strategies. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):35-43.
140. Zahrowski JJ. Osteonecrosis of the jaws is associated with high-dose bisphosphonate treatment in patients with cancer. *The Journal of the American Dental Association*. 2010;141(7):887-888.
141. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: A case-control study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;66(4):625-631.
142. Wynn RL. Do fosamax-type drugs increase the risk of osteonecrosis of the jaw for patients receiving dental implants. *General Dentistry*. 2008;56(5):410-411.
143. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: A review of 115 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;66(2):223-230.
144. Miller PD. Intravenous bisphosphonate safety: The realities. *Bone*. 2007;41(5):S42-S43.
145. Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, *et al*. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(4):797-804.
146. Dodson TB. CTX and its role in managing patients exposed to oral bisphosphonates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(2):487-488.
147. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, *et al*. Jaw osteonecrosis associated with

bisphosphonates: Multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncology*. 2006;42(3):327-329.

148. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, *et al.* Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(6):945-952.
149. Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: A preventive protocol and case series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(1):107-110.
150. Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: A genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*. 2008;112(7):2709-2712.
151. Sarasquete ME, González M, San Miguel JF, García-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: Genetic and acquired risk factors. *Oral Diseases*. 2009;15(6):382-387.
152. Lee CY, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part I: Biological concepts with a review of the literature. *Implant Dentistry*. 2009;18(6):492-500.
153. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncology*. 2008;44(11):1088-1089.
154. Albornoz EA. Evaluación del test C-Telopéptido (CTX) para determinar la relación con el riesgo de osteonecrosis avascular inducido por bisfosfonato (Trabajo especial de grado). Caracas: Universidad Central de Venezuela, 2010.
155. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee

- SL, *et al.* Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcified Tissue International*. 2000;66(2):100-103.
156. Don-Wauchope AC, Cole DE. The (mis) use of bone resorption markers in the context of bisphosphonate exposure, dental surgery and osteonecrosis of the jaw. *Clinical Biochemistry*. 2009;42(10-11):1194-1196.
  157. Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dentistry*. 2006;15(3):212-218.
  158. Garg AK. Bisphosphonates and avascular necrosis of alveolar bone: A potential threat to dental implants. *Dental Implantology Update*. 2006;17(10):73-78.
  159. Tovar JL. Aplicación de fibrina rica en plaquetas en la cicatrización y regeneración post-exodoncias dentarias en pacientes con riesgo y con osteonecrosis maxilar inducida por bifosfonatos (Trabajo especial de grado). Caracas: Universidad Central de Venezuela, 2011.
  160. Yarom N, Fedele S, Lazarovici TS, Elad S. Is exposure of the jawbone mandatory for establishing the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(3):705.
  161. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):85-95.
  162. Freiberger JJ. Utility of hyperbaric Oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5 Suppl1):96-106.
  163. Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of 2 cases. *Journal of Oral Implantology*. 2007;33(6):371-382.

164. Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head and Neck*. 2011;33(9):1366-1371.
165. Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: A literature review. *Journal of Periodontology*. 2010;81(4):479-484.
166. Koka S, Babu NM, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *Journal of Prosthodontic Research*. 2010;54(3):108-111.
167. Shabestari GO, Shayesteh YS, Khojasteh A, Alikhasi M, Moslemi N, Aminian A, *et al*. Implant placement in patients with oral bisphosphonate therapy: A Case series. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2010;12(3):175-180.
168. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: A retrospective study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;66(5):1022-1024.
169. Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: Postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *Journal of Periodontology*. 2007;78(9):1664-1669.
170. Duarte PM, De Vasconcelos Gurgel BC, Sallum AW, Filho GR, Sallum EA, Nociti FH Jr. Alendronate therapy may be effective in the prevention of bone loss around titanium implants inserted in estrogen-deficient rats. *Journal of Periodontology*. 2005;76(1):107-114.
171. Viera-Negrón YE, Ruan WH, Winger JN, Hou X, Sharawy MM, Borke JL. Effect of ovariectomy and alendronate on implant osseointegration in rat maxillary bone. *Journal of Oral Implantology*. 2008;34(2):76-82.
172. Tokugawa Y, Shiota T, Ohno K, Yamaguchi A. Effects of bisphosphonate on bone reaction after placement of titanium implants in tibiae of ovariectomized rats. *International*

- Journal of Oral and Maxillofacial Implants. 2003;18(1):66-74.
173. Cooper LF. Biologic determinants of bone formation for osseointegration: Clues for future clinical improvements. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 1998;80(4):439-449.
  174. Giro G, Sakakura CE, Gonçalves D, Pereira RM, Marcantonio E Jr, Orrico SR. Effect of 17 $\beta$ -Estradiol and alendronate on the removal torque of osseointegrated titanium implants in ovariectomized rats. *Journal of Periodontology*. 2007;78(7):1316-1321.
  175. Giro G, Gonçalves D, Sakakura CE, Rodrigues RM, Júnior EM, Perez SR. Influence of estrogen deficiency and its treatment with alendronate and estrogen on bone density around osseointegrated implants: radiographic study in female rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2008;105(2):162-167.
  176. Kurth AH, Eberhardt C, Müller S, Steinacker M, Schwarz M, Bauss F. The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. *Bone*. 2005;37(2):204-210.
  177. Eberhardt C, Stumpf U, Brankamp J, Schwarz M, Kurth AH. Osseointegration of cementless implants with different bisphosphonate regimens. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2006;447:195-200.
  178. Eberhardt C, Schwarz M, Kurth AH. High dosage treatment of nitrogen-containing bisphosphonate ibandronate is required for osseointegration of cementless metal implants. *Journal of Orthopaedic Science*. 2005;10(6):622-626.
  179. Eberhardt C, Habermann B, Müller S, Schwarz M, Bauss F, Kurth AH. The bisphosphonate ibandronate accelerates osseointegration of hydroxyapatite-coated cementless implants in an animal model. *Journal of Orthopaedic Science*. 2007;12(1):61-66.
  180. Yıldız A, Esen E, Kürkçü M, Damlar I, Dağlıoğlu K, Akova T. Effect of zoledronic acid on osseointegration of titanium implants: An experimental study in an ovariectomized rabbit model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.

2010;68(3):515-523.

181. Shibutani T, Inuduka A, Horiki I, Luan Q, Iwayama Y. Bisphosphonate inhibits alveolar bone resorption in experimentally-induced peri-implantitis in dogs. *Clinical Oral Implants Research*. 2001;12(2):109-114.
182. Meraw SJ, Reeve CM. Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *Journal of Periodontology*. 1999;70(10):1228-1233.
183. Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *Journal of Periodontology*. 1999;70(2):151-158.
184. Wermelin K, Aspenberg P, Linderbäck P, Tengvall P. Bisphosphonate coating on titanium screws increases mechanical fixation in rat tibia after two weeks. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2008;86(1):220-227.
185. Stadelmann VA, Terrier A, Gauthier O, Bouler JM, Pioletti DP. Prediction of bone density around orthopedic implants delivering bisphosphonate. *Journal of Biomechanics*. 2009;42(9):1206-1211.
186. Peter B, Pioletti DP, Laïb S, Bujoli B, Pilet P, Janvier P, *et al*. Calcium phosphate drug delivery system: influence of local zoledronate release on bone implant osteointegration. *Bone*. 2005;36(1):52-60.
187. Peter B, Gauthier O, Laïb S, Bujoli B, Guicheux J, Janvier P, *et al*. Local delivery of bisphosphonate from coated orthopedic implants increases implants mechanical stability in osteoporotic rats. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2006;76(1):133-143.
188. Kajiwara H, Yamaza T, Yoshinari M, Goto T, Iyama S, Atsuta I, *et al*. The bisphosphonate pamidronate on the surface of titanium stimulates bone formation around tibial implants in rats. *Biomaterials*. 2005;26(6):581-587.
189. Gao Y, Luo E, Hu J, Xue J, Zhu S, Li J. Effect of combined

local treatment with zoledronic acid and basic fibroblast growth factor on implant fixation in ovariectomized rats. *Bone*. 2009;44(2):225-232.

190. Miettinen SS, Jaatinen J, Pelttari A, Lappalainen R, Mönkkönen J, Venesmaa PK, *et al.* Effect of locally administered zoledronic acid on injury-induced intramembranous bone regeneration and osseointegration of a titanium implant in rats. *Journal of Orthopaedic Science*. 2009;14(4):431-436.
191. Jakobsen T, Baas J, Bechtold JE, Elmengaard B, Søballe K. The effect of soaking allograft in bisphosphonate: A pilot dose-response study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2010;468(3):867-874.
192. Yoshinari M, Oda Y, Inoue T, Matsuzaka K, Shimono M. Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants. *Biomaterials*. 2002;23(14):2879-2885.
193. Wermelin K, Suska F, Tengvall P, Thomsen P, Aspenberg P. Stainless steel screws coated with bisphosphonates gave stronger fixation and more surrounding bone. Histomorphometry in rats. *Bone*. 2008;42(2):365-371.
194. Tengvall P, Skoglund B, Askendal A, Aspenberg P. Surface immobilized bisphosphonate improves stainless-steel screw fixation in rats. *Biomaterials*. 2004;25(11):2133-2138.
195. Linderbäck P, Areva S, Aspenberg P, Tengvall P. Sol-gel derived titania coating with immobilized bisphosphonate enhances screw fixation in rat tibia. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2010;94(2):389-395.
196. Tanzer M, Karabasz D, Krygier JJ, Cohen R, Boby JD. The Otto Aufranc Award: Bone augmentation around and within porous implants by local bisphosphonate elution. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2005;441:30-39.
197. Yoshinari M, Oda Y, Ueki H, Yokose S. Immobilization of bisphosphonates on surface modified titanium. *Biomaterials*. 2001;22(7):709-715.

198. Ganguli A, Henderson C, Grant MH, Meikle ST, Lloyd AW, Goldie I. The interactions of bisphosphonates in solution and as coatings on hydroxyapatite with osteoblasts. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2002;13(10):923-931.
199. Åberg J, Brohede U, Mihranyan A, Strømme M, Engqvist H. Bisphosphonate incorporation in surgical implant coatings by fast loading and co-precipitation at low drug concentrations. *Journal of Material Science: Materials in Medicine*. 2009;20(10):2053-2061.
200. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. Bisphosphonate coating might improve fixation of dental implants in the maxilla: A pilot study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;39(7):673-677.