



UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ

**INFLUENCIA DE LOS BIFOSFONATOS EN LA OSEOINTEGRACIÓN DE  
LOS IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES CON PATOLOGÍAS  
ÓSEAS.**

**Autor (es):**

Ana María García

C.I. V-28.331.322

Eduin Pico

C.I. V-27.537.527

Urb. Yuma II, calle N° 3. Municipio San Diego  
Teléfono: (0241) 8714240 (master) – Fax: (0241) 8712394



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA  
CARRERA: ODONTOLOGÍA



## **INFLUENCIA DE LOS BIFOSFONATOS EN LA OSEOINTEGRACIÓN DE LOS IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES CON PATOLOGÍAS ÓSEAS.**

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar por el título de  
Odontólogo.

**Autor (es):**

Ana María García

Eduin Pico

Tutor(a): Elizabeth Villasana

San Diego, junio 2023



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



### CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Mediante la presente hago constar que he leído el Proyecto, elaborado por los ciudadanos **Ana María García y Eduin Pico**, titulares de la cédula de identidad N° V. 28.331.322 y V. 27.537.527, respectivamente, para optar al grado académico de Odontólogo, cuyo título es **INFLUENCIA DE LOS BIFOSFONATOS EN LA OSEOINTEGRACIÓN DE LOS IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES CON PATOLOGÍAS ÓSEAS**, adscrito a la línea de investigación: **ODONTOLOGÍA CLÍNICA Y CORRECTIVA**, y declaro que acepto la tutoría del mencionado Proyecto y de Trabajo de Grado durante su etapa de desarrollo hasta su presentación y evaluación por el jurado evaluador que se designe; según las condiciones del Reglamento de Estudios de la Universidad José Antonio Páez.  
En San Diego, a los 2 días del mes de noviembre del año dos mil veintidós

Firma autógrafa  
Od. Elizabeth Villasana  
CI V- 24.300.619



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



**CONSTANCIA DE APROBACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN  
PÚBLICA DEL TRABAJO DE GRADO**

Quien suscribe **Elizabeth Villasana**, portador de la cédula de identidad N° **24.300.619**, en mi carácter de tutor del trabajo de grado presentado por los ciudadanos **Ana María García** y **Eduin Pico**, portadores de la cédula de identidad N° **V-28.331.322** y **V-27.537.527**, titulado **INFLUENCIA DE LOS BIFOSFONATOS EN LA OSEOINTEGRACIÓN DE LOS IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES CON PATOLOGÍAS ÓSEAS**, presentado como requisito parcial para optar al título de Odontólogo, considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe.

En San Diego, a los 29 días del mes de mayo del año dos mil veintitrés

Firma autógrafa  
Od. Elizabeth Villasana  
CI V- 24.300.619




REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



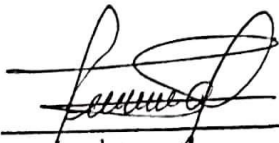
### ACTA DE APROBACION DEL TRABAJO DE GRADO


El jurado designado por la Facultad de Ciencias de la Salud, para la evaluación del Trabajo de Grado titulado: **INFLUENCIA DE LOS BIFOSFONATOS EN LA OSEOINTEGRACIÓN DE LOS IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES CON PATOLOGÍAS ÓSEAS** realizado por la Br. Ana María García Soto, portadora de la Cédula de Identidad N° 28.331.322 y por el Br. Eduin Alberto Pico Lopez, portador de la Cédula de Identidad N° 27.537.527 Cursantes de la carrera ODONTOLOGÍA, hace constar después de analizar su contenido y oír la exposición oral, considera que reúne los méritos suficientes para su aprobación.  
En San Diego, a los veintisiete días del mes de junio del año dos mil veintitres

Jurado

  
Tutor Académico:  
Nombre: Elizabeth Villazara  
C.I.: 24300579



  
Jurado:  
Nombre: Lorena Albornoz  
C.I.: 2222577

  
Jurado:  
Nombre:  
C.I. 26949982

## **DEDICATORIA**

Dedico esta investigación principalmente a Dios, por haberme permitido vivir este momento.

A mi madre Ana María Soto, por ser una fuente de inspiración e impulsarme a comenzar este camino. Por su apoyo incondicional, por sus palabras de aliento y por darme las fuerzas y la motivación que necesitaba cada día.

A mi padre Carlos García, por siempre apoyarme sin importar nada, por ser mi paciente y confiar en mis habilidades, por cada día que me dedicaba sus palabras de aliento y por siempre estar para mí.

A mi hermano Carlos, mi tía Nora y toda mi familia que siempre me han apoyado y motivado a ser mejor. Gracias por ser parte de este camino y por siempre haber creído en mí.

A mis amigos y colegas, Mariangel Olivieri, Alejandro Olivieri y Glinel Canelón por ser un apoyo en cada paso del camino, por acompañarme en cada clínica y en cada momento de la carrera. Fuimos, somos y siempre seremos un gran equipo.

A Eduin Pico, gracias por ser un gran amigo, por aceptar acompañarme en esta aventura y ser el mejor compañero para este trabajo de investigación.

Para finalizar, quiero agradecer a nuestra tutora Elizabeth Villasana por ayudarnos, apoyarnos y siempre brindarnos una mano amiga. Gracias por tanto cariño, confianza y dedicación.

**Ana María García Soto.**

Dedico esta investigación principalmente a Dios, por haberme permitido vivir este camino y llegar hasta este momento tan importante para mi formación profesional, por siempre guiar mis pasos y me dio la fortaleza para cumplir este sueño.

A mi madre Mirian Neyda López por guiarme hasta este camino, por siempre confiar en mí y enseñarme que venimos a la tierra a cumplir sueños, por ser mi pilar

fundamental y confiar en mí hasta el último día.

A mi padre Urbano Pico, por siempre apoyarme en todo lo que emprendo, por enseñarme que con dedicación y constancia se llega siempre a donde uno se lo propone.

A mi hermano Víctor Pico, por ser pilar fundamental en mi formación, por siempre apoyarme y aconsejarme hacia el mejor camino y enseñarme que es amor y disciplina.

A Carmen Carillo, por apoyarme desde el primer día que llegue a sus vidas, por preocuparse por mí cada vez que iba a la universidad, y por terminarme de guiar para culminar esta linda etapa de mi vida.

A Yerlin Pico, por siempre brindarme su amor y cariño, y por enseñarme su experiencia previa al ir a la universidad.

A mi abuela Hada Pico por creer en mí y siempre amarme como una madre, por ser mi paciente y confiar en mí.

A mi novia Mariangel Olivieri, por ser mi compañera desde el día uno en la universidad, por siempre apoyarme, y terminar esta meta que nos propusimos juntos.

A mi compañera Ana María García, por ser excelente compañera, amiga y colega, por siempre preocuparse por cada cosa que quedara a la perfección.

A la profesora Elizabeth Villasana, por siempre apoyarnos, guiarnos y por ser nuestro tutor, y enseñarnos con dedicación, pasión y amor por lo que hace.

A la profesora Blasmir Giménez, por siempre apoyarme en cada clínica, y guiarnos con amor como si fuésemos unos hijos más.

Para finalizar a todos mis familiares que siempre creyeron en mí y amistades que me apoyaron desde el comienzo de esta aventura que hoy ya es una realidad.

**Eduin Alberto Pico López.**

## **RECONOCIMIENTO**

Principalmente a la Universidad José Antonio Páez, especialmente a la escuela de Odontología por habernos aceptado como parte de ella y abrirnos las puertas para poder estudiar esta carrera. Así como también a los diferentes docentes que nos brindaron sus conocimientos y su apoyo para seguir adelante. Gracias por ser una guía fundamental en nuestra formación académica.

A nuestra guía en este camino de investigación, nuestra tutora académica Od. Elizabet Villasana que en este tiempo nos brindó orientación, colaboración y apoyo en la realización de nuestro trabajo de grado.

Para finalizar, queremos dar reconocimiento a todas aquellas personas que formaron parte de nuestro camino y nos dieron una voz de aliento para continuar y culminar con éxito esta meta profesional.

**Ana María García Soto**

**Eduin Pico**

## ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO	pp.
<b>Páginas Preliminares</b>	ii
Resumen Informativo	x
Informative Summary	xi
Introducción	1
<b>CAPÍTULO I EL PROBLEMA</b>	
1.1 Planteamiento del problema	4
1.1.2 Formulación del problema	6
1.2 Objetivos	7
1.2.1 Objetivo general	7
1.2.2 Objetivos específicos	7
1.3 Justificación	8
<b>CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes de la investigación	10
2.2 Bases teóricas	17
2.3 Bases legales	26
2.4 Definición de términos	28
<b>CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO</b>	
3.1 Tipo de investigación	30
3.2 Nivel de profundidad	30
3.3 Diseño de la investigación	30
3.3.1 Estrategias para la búsqueda de la información	31
3.3.2 Instrumento de recolección de datos	32
3.3.3 Análisis de contenido	33
<b>CAPÍTULO IV ANÁLISIS CRÍTICO</b>	
4.1 Efectividad de los bifosfonatos en la osteointegración de los implantes dentales en pacientes con patologías óseas	34
4.2 Tasa de éxito de los bifosfonatos en pacientes con implantes dentales	36
4.3 Efectos adversos de los bifosfonatos en relación con la osteointegración	38
<b>CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
Conclusiones	41
Recomendaciones	42
<b>REFERENCIAS</b>	43

## LISTA DE CUADROS O TABLAS

### CONTENIDO

CUADROS	pp.
1. Efectos de la osteonecrosis en los maxilares relacionada con bifosfonatos al momento del diagnóstico y su localización .....	36
2. Asociación de ingesta de bifosfonatos con la supervivencia de implantes dentales .....	38
3. Comparación de casos de pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos .....	40



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



**INFLUENCIA DE LOS BIFOSFONATOS EN LA OSEOINTEGRACIÓN DE  
LOS IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES CON PATOLOGÍAS ÓSEAS**

**Autor(es):** Ana María García  
Eduin Pico

**Tutor(a):** Elizabeth Villasana

**Línea de investigación:** odontología clínica y correctiva

**Fecha:** Junio, 2023

**RESUMEN INFORMATIVO**

**Introducción:** Los bifosfonatos son un grupo de fármacos empleados para el tratamiento y prevención de enfermedades con resorción ósea. Estos se encargan de inhibir la resorción ósea donde se elimina tejido óseo liberando minerales. El uso de este fármaco en implantología es de gran prevalencia y su utilización como tratamiento farmacológico en pacientes con patologías óseas que optan para la rehabilitación con implantes dentales puede describir una gran variedad de atribuciones que dictaminarán el éxito o fracaso de los implantes. **Objetivo:** La presente investigación tuvo como objetivo describir la influencia de los bifosfonatos en la osteointegración del implante dental en pacientes con patologías óseas según los avances científicos actuales disponible en la literatura especializada, siguiendo como línea de investigación la odontología clínica y correctiva. **Métodos:** La metodología se basó en una investigación de tipo documental con un nivel de profundidad tipo descriptivo y con diseño basado en las revisiones críticas del estado del conocimiento. En el procedimiento metodológico se usaron diferentes fuentes de información extraídas de bases de datos empleando diferentes descriptores. Resultando 33 artículos para su evaluación. **Resultados:** Se obtuvo que el área más afectada por la osteonecrosis debido a BF es la mandíbula posterior y los BF administrados por vía intravenosa es más perjudicial a nivel óseo que por vía oral. **Conclusión:** En base a esto se concluyó que los bifosfonatos poseen efectos adversos que deben ser considerados tanto por el odontólogo como médico tratante de los pacientes con patologías óseas al considerar una rehabilitación con implantes dentales.

**Descriptores:** Bifosfonatos, implantes dentales, osteointegración, patologías óseas.



**BOLIVARIAN REPUBLIC OF VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTY OF HEALTH SCIENCES  
SCHOOL OF DENTISTRY**



**INFLUENCE OF BISPHOSPHONATES ON THE OSSEOINTEGRATION OF  
DENTAL IMPLANTS IN PATIENTS WITH BONE DISEASES**

**Author:** Ana María García  
Eduin Pico

**Tutor:** Elizabeth Villasana

**Research line:** Clinical and corrective dentistry

**Date:** June, 2023

**INFORMATIVE SUMMARY**

**Introduction:** Bisphosphonates are a group of drugs used for the treatment and prevention of bone resorption diseases. These are responsible for inhibiting bone resorption where bone tissue is removed releasing minerals. The use of this drug in implantology is highly prevalent and its use as pharmacological treatment in patients with bone pathologies who opt for rehabilitation with dental implants can describe a wide variety of attributions that will determine the success or failure of the implants. **Objective:** The objective of this research was to describe the influence of bisphosphonates on the osseointegration of dental implants in patients with bone pathologies according to current scientific advances available in the specialized literature, following clinical and corrective dentistry as a line of research. **Methods:** The methodology was based on documentary-type research with a descriptive level of depth and a design based on critical reviews of the state of knowledge. In the methodological procedure, different sources of information extracted from databases using different descriptors were used. Resulting 33 articles for evaluation. **Results:** It was found that the area most affected by osteonecrosis due to BF is the posterior jaw and BF administered intravenously is more damaging to the bone than orally. **Conclusion:** Based on this, it was concluded that bisphosphonates have adverse effects that should be considered by both the dentist and the treating physician of patients with bone pathologies when considering rehabilitation with dental implants.

**Descriptors:** Bisphosphonates, dental implants, osseointegration, bone pathologies.

## INTRODUCCIÓN

En el área de la cirugía estomatognática los implantes dentales son una solución muy solicitada para reponer unidades dentales perdidas. Los pacientes que deciden realizar una rehabilitación protésica mediante implantes dentales tienen múltiples beneficios, tanto prácticos, funcionales y estéticos. Ya que, gracias a esto, los pacientes vuelven a realizar con normalidad movimientos y gestos a la hora de comer, hablar y sonreír lo que mejora tanto la salud bucal como la mental. Muchos de los pacientes que optan por la rehabilitación protésica mediante implantes dentales presentan patologías asociadas a la reabsorción ósea, tales como osteoporosis, cáncer con metástasis ósea, entre otros.

Dichos pacientes suelen estar bajo un tratamiento farmacológico que consiste en la administración de medicamentos que inhiben la resorción ósea, el cual es un proceso en donde se elimina tejido óseo liberando minerales producida por los osteoclastos, así como de inhibir la apoptosis de células tumorales, reduciendo complicaciones secundarias que derivan de las mismas, regulan el metabolismo óseo uniéndose a la hidroxapatita de la matriz mineralizada, permaneciendo en el sistema esquelético durante tiempo prolongado, ejerciendo su actividad antirresortiva, la cual dependerá en gran medida de la presencia o no en su estructura de nitrógeno, la vida media de los bifosfonatos en la sangre oscila entre los 30 minutos y las dos horas, pero una vez absorbidos pueden permanecer en los tejidos esqueléticos más de 10 años.

Entre esos fármacos se encuentran los llamados bifosfonatos, que se unen a los cristales de hidroxapatita en la matriz ósea disminuyendo la resorción y predominando la formación de hueso.

El objetivo de esta investigación es describir la influencia de los bifosfonatos en la oseointegración del implante dental en pacientes con patologías óseas según los avances científicos actuales disponible en la literatura especializada. La metodología de este proyecto es la revisión bibliografía de artículos científicos especializados sobre la influencia de los bifosfonatos, seleccionados de buscadores como Scielo, Pubmed y Google académico.

El presente trabajo de titulación se compone de cuatro capítulos:

Capítulo I Problema, es en el que se formula la pregunta científica permitiendo investigar sobre, la influencia de los bisfosfonatos en la osteointegración de implantes dentales en pacientes con patologías óseas.

Capítulo II Marco teórico revisión bibliográfica sobre estudios de bifosfonatos en el campo odontológico y resultados de investigaciones que se han realizado. También tenemos la fundamentación científica o teórica, donde se sustentan los conceptos de acuerdo con las variables de la investigación.

Capítulo III Metodología, el enfoque de la investigación, el diseño, los métodos, técnicas, instrumentos, procedimiento y el análisis de los resultados de la investigación.

Capítulo IV se presentan los resultados obtenidos en la investigación.

Para finalizar, en el Capítulo V se exponen las conclusiones y recomendaciones.

## **CAPÍTULO I**

### **EL PROBLEMA**

#### **1.1 Planteamiento del problema**

En la actualidad, la sustitución de dientes perdidos o en mal estado con prótesis soportadas sobre implantes de titanio se considera como el tratamiento terapéutico de elección para los pacientes parcial o totalmente edéntulos. Por esto, el desarrollo de los implantes y su uso clínico en el tratamiento de los pacientes con diferentes grados de edentulismo ha impactado de manera significativa la odontología de los últimos años. Cabe destacar que los mismos deben reunir una serie de cualidades como biocompatibilidad, estabilidad química, rigidez y elasticidad que facilitan la osteointegración y proporcionan condiciones de carga funcional (1).

Asimismo, inmediatamente después de la colocación del implante, ocurren una serie de eventos entre el huésped y el implante. Esta secuencia de eventos incluye la interacción inicial entre la sangre y la superficie del implante, donde las proteínas y los ligandos son dinámicamente absorbidos y liberados desde la superficie del implante, así como el proceso inflamatorio que es seguido por la formación inicial de hueso alrededor del mismo (2).

En el mismo sentido, durante este proceso de fijación entre el implante y el hueso circundante ocurre un evento denominado oseointegración, el cual permite una unión firme, estable y duradera que se logra mediante la interfase hueso-implante, está va a

depender de diversos factores que modulan la respuesta biológica y determinan el éxito de la misma, sin embargo, para que este tratamiento tenga éxito es necesario tener muy en cuenta factores como: enfermedades sistémicas, la respuesta biológica del organismo en sí, como también la influencia de ciertos fármacos, dentro de estos se conocen los bifosfonatos (2).

En el mismo orden de idea, los bifosfonatos, son un grupo de medicamentos, cuyo uso comenzó de forma industrial en la década de 1960, cuando fueron sintetizados por químicos alemanes. Se utilizan en patologías en las que es necesario disminuir la resorción ósea (como el mieloma múltiple, la osteoporosis y las metástasis óseas de tumores), dado que impiden la actividad osteoclástica, generando no sólo una reducción de la resorción ósea, sino también un aumento de la densidad y la masa ósea, y una disminución de la tasa de fracturas en los pacientes con enfermedades asociadas, este fármaco a su vez, regulan el metabolismo óseo uniéndose a la hidroxiapatita de la matriz mineralizada, permaneciendo en el sistema esquelético durante tiempo prolongado (3).

Sin embargo, la colocación de implantes dentales implica la preparación de un campo quirúrgico que conlleva una zona de osteotomía y los bisfosfonatos, son fármacos que se centran en crear un desequilibrio en la reabsorción ósea provocando una inhibición de la función y actividad osteoblástica-osteoclástica, lo cual es importante para el tratamiento de diferentes patologías como disrupciones metabólicas óseas (4).

Además, de inhibir el remodelado óseo normal, poseen efecto antiangiogénico y disminuyen la capacidad de respuesta del sistema inmune y por tanto conllevará a un retraso en la correcta cicatrización de los tejidos, por lo que ésta serie de pautas se deberán tener en cuenta en cirugía oral e implantología, para las posibles complicaciones posteriores (2).

Por consiguiente, dado al mecanismo de acción de estos fármacos en implantología, no está claro si los bisfosfonatos promueven un efecto positivo o negativo sobre la oseointegración del implante y esto puede estar relacionado con su efecto local o sistémico. Debido al número restringido de publicaciones y a la falta de homogeneidad de estudios que analizan el efecto concreto de los bisfosfonatos en la oseointegración y supervivencia de los implantes dentales, no pueden sugerir que su colocación pueda afectar a pacientes que están en terapia con bisfosfonatos (3).

En vista al uso e importancia de este fármaco en implantología, la presente investigación pretende analizar la influencia de los Bifosfonatos en la osteointegración de los implantes dentales, según publicaciones científicas realizada en los últimos cinco años siendo de interés ampliar los conocimientos sobre los avances existente en la actualidad.

### **Formulación del problema**

Para indagar sobre el problema planteado la siguiente propuesta pretende, a través de una revisión bibliográfica exhaustiva de los últimos 5 años de investigación en este

tópico, responder la siguiente interrogante: ¿Cuál es la influencia del uso de los bifosfonatos como coadyuvante en la osteointegración de pacientes con patologías óseas?

## **1.2 Objetivos de la investigación**

### **1.2.1 Objetivo General:**

Analizar la influencia de los Bifosfonatos en la osteointegración del implante dental en pacientes con patologías óseas según los avances científicos actuales disponible en la literatura especializada.

### **1.2.2 Objetivos Específicos:**

- Determinar la efectividad de los Bifosfonatos en la osteointegración en pacientes con patologías óseas.
- Determinar la tasa de éxito a la utilización de los Bifosfonatos en pacientes con implantes dentales.
- Evaluar los efectos adversos de los Bifosfonatos en relación con la osteointegración.

### **1.3 Justificación de la investigación**

Mediante la presente investigación se busca contribuir con el mejor dominio del uso de los Bisfosfonatos, e instruir sobre los efectos adversos de este fármaco, así como su relación de estos con el éxito de la osteointegración en el tratamiento de implantes dentales.

Desde el punto de vista práctico, brindará una información actualizada sobre cómo estos tipos de fármacos pueden favorecer o no la integración de un implante al tejido óseo, su eficacia, prevalencia, indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y efectos positivos en cuanto a los implantes dentales.

En la actualidad se tiene que conocer el manejo de estos fármacos, sus ventajas y sus efectos adversos; ya que así el profesional estará competente para brindar tratamientos rehabilitadores de implantes, y su relación con la administración de bifosfonatos.

Así mismo el estudio fomenta nuevos conocimientos dado que estos fármacos son utilizados para el tratamiento y prevención de enfermedades óseas, es importante conocer los efectos, su dosificación y administración en pacientes que son sometidos a rehabilitación oral por medio de implantes dentales.

Metodológicamente, el presente estudio forma parte de la Facultad de Ciencias de la Salud, en la escuela de Odontología de la Universidad José Antonio Páez (UJAP), por

lo cual la investigación podrá ser utilizada como apoyo para futuras investigaciones que estén relacionadas al tema abordado al brindarles información actualizada.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 Antecedentes de la investigación**

A continuación, mediante una búsqueda exhaustiva se presenta un breve análisis tomado de los diferentes artículos y trabajos de investigación para la referencia de las bases teóricas, acerca de la influencia de los bifosfonatos en la oseointegración de los implantes dentales en pacientes con patologías óseas.

Antecedentes Internacionales.

Díaz y cols. (2018) presentan un artículo titulado "Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos BF en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos". Realizado en el Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España. El cual tuvo el objetivo de revisar una serie de casos de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (OMAM) y reflejar la experiencia adquirida con las distintas opciones terapéuticas según la clasificación clínica definida por la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Presentó como método clínico la recolección retrospectiva de un grupo de 19 pacientes con diagnóstico de OMAM, manejados desde 2005 hasta 2015. Su estadio fue determinado según la clasificación de la AAOMS y Ruggiero. Las lesiones fueron tratadas según sus características clínicas y radiológicas. Se evidenció que la edad media fue de 75 años.

La enfermedad de base era osteoporosis en 11 pacientes (58%), cáncer de próstata en 2 (11%), cáncer de mama en otros 2 (11%) y mieloma múltiple en 4 pacientes (20%). En 9 pacientes el bifosfonato utilizado era intravenoso (47%); en los 4 restantes se usó la vía oral (alendronato e ibandronato, 21%) y el denosumab se administra por vía subcutánea. Los pacientes en estadio 3 fueron tratados en todos los casos con mandibulectomía segmentaria. Tres de ellos fueron reconstruidos con colgajo microquirúrgico de peroné y uno con barra mandibular más cierre directo. Fueron tratados mediante secuestrectomía 7 pacientes, de los cuales 5 tenían estadio 2 y 2 tenían estadio 1. Con desbridamiento local solo fue tratado un paciente, que presentaba estadio 1. El tratamiento conservador se aplicó al resto de los pacientes estadio 1 (4 pacientes) y a 3 pacientes del estadio 2. Se concluyó que el tratamiento de la OMAM depende del estadio de la enfermedad; la mandibulectomía es un tratamiento efectivo en el estadio 3 y la secuestrectomía en el estadio 2; el estadio 1 suele controlarse con tratamiento conservador (5).

Este trabajo se relaciona con la investigación en curso, debido a que el estudio realizado hace referencia al manejo de las consecuencias óseas causadas por el uso de medicamentos como los bifosfonatos en pacientes con patologías óseas como la OMAM. Además de comparar la implicación de los bifosfonatos en los distintos estadios de la enfermedad ósea en cuestión. Proporcionando información y datos de interés para la investigación en curso.

Loayza (2019) presenta un artículo titulado "Rehabilitación implantológica en paciente con tratamiento de bifosfonatos". Realizado en la escuela de Odontología de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, Tacna Perú. El cual tuvo como objetivo describir el diagnóstico, tratamiento y manejo de un paciente edéntulo parcial superior y edéntulo total inferior con tratamiento de bifosfonatos. Presentó como método un caso clínico presenta a una paciente de 64 años de edad de sexo femenino que acudió por presentar problemas con su prótesis total inferior acrílica. Al examen clínico se evidenció que dicha prótesis inferior mostraba poca retención por presentar el paciente alto grado de reabsorción ósea. Se realizó todo el tratamiento periodontal de Fase I, de las piezas 1.3, 1.4, 1.5 y se planificó la colocación de cuatro implantes en la mandíbula para una prótesis híbrida. Una vez concluido el tratamiento la paciente mostró una mejora bastante notoria en la función masticatoria. Donde se concluyó que el tratamiento implantológico de un paciente con tratamiento de bifosfonatos puede llevarse a cabo de manera exitosa mediante una adecuada planificación y sobre todo un adecuado mantenimiento (6).

Este trabajo se relaciona con la investigación planteada debido a que evalúa la reacción de un paciente rehabilitado protésicamente con implantes dentales y que a su vez es tratado con terapia de bifosfonatos. Proporcionando información de relevancia hacia lo que planteado en los objetivos de la investigación actual.

Swati y cols. (2019) presenta un artículo titulado "Osteonecrosis y exfoliación espontánea de implantes dentales asociados a terapia con bisfosfonatos orales: reporte

de un caso". Realizado en EE. UU. El cual tuvo el objetivo de evaluar las complicaciones mandibulares presentadas en pacientes con terapia de bifosfonatos. Presentó como método clínico la presentación del caso de una paciente femenina de 77 años de edad, la cual se presentó solicitando una consulta. Informó que en mayo de 2009 se sometió a una rehabilitación implantológica con 8 implantes y una prótesis fija de carga inmediata en el maxilar. Después de unos meses, el paciente comenzó a referir dolor y secreciones purulentas que el médico descuidó durante varios años. Decidió derivar a la Clínica Dental tras otro episodio de dolor agudo. Una vez retirada la prótesis fija se encontró hueso necrótico expuesto en relación con los implantes. El paciente informó haber tomado ácido alendrónico oral (bifosfonato) para tratar la osteoporosis desde antes de 2006. El paciente se sometió a una cirugía endoscópica funcional de los senos paranasales y una extracción de bloques óseos necróticos. Tres años de seguimiento mostraron tejidos curados sin recurrencia, aunque la cresta alveolar apareció irregular en las radiografías. Se concluyó que, aunque la osteonecrosis de los maxilares relacionada con los bifosfonatos es una complicación bastante frecuente, los médicos deben tener mucho cuidado al tratar a los pacientes bajo terapia con dicho fármaco. Ya que las complicaciones que pueden ocurrir son muy graves para el paciente y requieren una intervención quirúrgica compleja. A su vez el pronóstico de los implantes colocados en los maxilares de pacientes bajo o pasado medicación bifosfonatos todavía es incierto (7).

Este trabajo se relaciona con la investigación en curso, ya que relaciona la terapia de bifosfonatos de un paciente que fue rehabilitado protésicamente con implantes dentales y como tales medicamentos influyeron en su rehabilitación. Dicha información fue de importancia debido a que se encuentra ligada a los objetivos planteados en la investigación en curso, aportando así datos significantes

Rangeon y cols. (2019) presentaron un artículo titulado "Osteonecrosis por bifosfonatos: Presentación de un caso clínico". Realizado en el Hospital Mariano y Luciano de la Vega. Servicio de Cirugía y Traumatología Buco Máxilo Facial. Moreno, provincia de Buenos Aires. Presenta como objetivo evaluar la evolución de un caso clínico sobre paciente con patología ósea y antecedente de consumo de bifosfonatos. Se presentó un caso clínico de una paciente femenina de 70 años de edad, diagnosticada con cáncer de hueso (osteosarcoma) con foco en la pelvis, historia de consumo de bifosfonatos vía endovenosa durante tres años, zolendronato 70mg, semanalmente. Al momento de la consulta, se encontraba en periodo de remisión de la enfermedad de base y sin consumo de medicación antiresortiva desde hace un año. En primera instancia se lleva a cabo un tratamiento conservador, realizándose antibioticoterapia, amoxicilina (875mg), más ácido clavulánico(125mg) cada 12 horas durante 15 días, una higiene oral exhaustiva, colutorio de clorhexidina (0,12%) tres veces al día y control a los 21 días. Se logró una leve mejoría, se decide continuar con la misma conducta durante otros 15 días. Cuando recurre al nuevo control: aún persistía la sintomatología, aumento de zona expuesta, con débito

purulento. Se procede, a realizar bajo anestesia general, toilette de la zona y eliminación de hueso necrótico con fresado de hueso circundante más indicación de higiene oral minuciosa y colocación de clorhexidina en gel en lecho quirúrgico, con un control a los 15 días. Notándose clara mejoría de la zona y una epitelización parcial de la misma. Se llega a la conclusión de que las drogas antirresortivas, como los bifosfonatos, tienen su efecto sobre los osteoclastos, encargados del mantenimiento y remodelación natural del hueso. Inhibiendo su acción, disminuyen así, la progresión de la enfermedad resortiva. Los maxilares son más susceptibles, debido a que la tasa de recambio del hueso alveolar es 10 veces mayor que en los huesos largos. Tal es el caso de la paciente, quien presentaba zonas de secuestros óseos en el maxilar superior (8).

La presente investigación tiene relación con el artículo citado debido a que presenta como objetivo la evaluación de un caso clínico sobre un paciente con patologías óseas y consumo de bifosfonatos, lo cual está ligado estrechamente con la investigación en curso. Dicho artículo nos presenta un caso donde se estudian muchos factores, no solo los factores sistémicos preexistentes, sino a su vez la reacción del paciente ante dichos fármacos en una etapa diferente de su patología ósea.

Basso y cols. (2021) presentan un artículo titulado "Influencia de los bisfosfonatos en la implantología oral: el alendronato de sodio y el ácido zoledrónico mejoran la síntesis y la actividad de las metaloproteinasas de la matriz por parte de los fibroblastos gingivales sembrados en titanio". Realizado en el Departamento de

odontología de la Universidad UNAERP, SP Brasil. El cual tuvo como objetivo evaluar la influencia de los bisfosfonatos ácido zoledrónico y alendronato de sodio en la síntesis y actividad de MMP-2 y MMP-9 por fibroblastos gingivales sembrados en sustrato de titanio. Presentó como método la colocación de discos de titanio se colocaron en placas de cultivo celular de 24 pocillos y se sembraron fibroblastos gingivales ( $1 \times 10^5$  células/discos) sobre ellos utilizando medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) + suero fetal bovino (FBS) al 10 % durante 24 h. Después de este período, se aplicó a las células un DMEM fresco sin suero que contenía ácido zoledrónico o alendronato de sodio a  $0,5 \mu\text{M}$ ,  $1 \mu\text{M}$  o  $5 \mu\text{M}$  durante 24 h adicionales. Se usaron DMEM libre de suero y factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ) como controles negativos y positivos, respectivamente. La síntesis y la actividad de MMP-2 y MMP-9 se determinaron mediante ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) y zimografía convencional/in situ. Los datos cuantitativos se analizaron mediante ANOVA unidireccional y pruebas de Tukey ( $\alpha=0,05$ ). Los datos de zimografía in situ se describieron cualitativamente. Se presentaron los siguientes resultados, a pesar de que ambos bisfosfonatos aumentaron la síntesis de MMP, este efecto fue significativamente mayor en los grupos de ácido zoledrónico. La actividad de las MMP, similar a la actividad gelatinolítica, también mejoró con el alendronato de sodio y el ácido zoledrónico en un patrón similar. Se llegó a la conclusión de que el ácido zoledrónico y el alendronato de sodio aumentaron de forma dependiente de la dosis la síntesis de MMP-2 y MMP-9 por fibroblastos gingivales sembrados en

titanio. A su vez la actividad de MMP-2 aumentó mediante el tratamiento con ácido zoledrónico (9).

Este trabajo se relaciona con la investigación planteada, debido a que evalúa y explica la interacción e influencia de los bifosfonatos junto con otros fármacos ante la presencia de implantes dentales de titanio. Lo cual proporciona datos de importancia a la investigación, además de la comparación de las reacciones únicas de los bifosfonatos y su reacción junto a otros fármacos.

Con respecto a los antecedentes a nivel nacional, no se encontraron publicaciones en los últimos cinco años evidenciados en Venezuela sobre el tema a investigar.

## **2.2 Bases Teóricas**

### **Osteointegración**

La estabilidad del implante es el factor de éxito más importante para la osteointegración. La estabilidad inicial está determinada inicialmente por la densidad ósea, la estructura del hueso trabecular, la técnica quirúrgica, el número y el diseño de los implantes utilizados y su distribución en la dentición. En el estudio, más de la mitad de los implantes se colocaron en el maxilar anterior y alrededor del 97 % de los resultados fueron satisfactorios. En esta zona se puede lograr una altura ósea de 4 mm o más sin mucho esfuerzo porque no hay estructuras anatómicas que puedan verse

afectadas, lo cual es uno de los principales requisitos para lograr la estabilidad básica de este tipo de implantes (11).

La osteointegración es una conexión fuerte, estable y duradera entre el implante de soporte y el hueso circundante. El éxito de esta conexión o interfaz hueso-implante depende de factores biológicos y sistémicos del paciente y de las características del implante y su superficie, entre otros factores. La osteointegración adecuada depende de la aceptación del implante por parte del tejido vivo, sin formación de tejido fibroso en la interfase hueso-implante y sin síntomas severos de inflamación (11).

La característica de la interfase implante-diente-hueso es que la superficie del implante tiene características que favorecen el crecimiento y formación de hueso nuevo, y el diseño del implante le permite distribuir adecuadamente la carga mecánica aplicada durante el proceso masticatorio. Por lo tanto, la interfase debe ser considerada como el resultado de la interacción de un complejo de factores que regulan la respuesta biológica y determinan el éxito de la osteointegración, incluyendo la respuesta inmune del paciente, el proceso de inserción, el hueso huésped y factores mecánicos sobre el implante y su superficie, y el efecto de las cargas mecánicas sobre huesos e implantes (11).

### **Implantes dentales**

Los implantes dentales son dispositivos que se colocan quirúrgicamente en la mandíbula o maxilar, para sostener o retener dentaduras postizas o aparatos de

ortodoncia. Para el éxito clínico a largo plazo de los implantes dentales, debe existir un contacto directo e íntimo entre el hueso y la superficie del implante. La formación de tal interfaz implante-hueso se denomina osteointegración. El fracaso de la osteointegración del implante da como resultado el rechazo, la reabsorción del hueso alveolar y la pérdida del implante (12).

### **Morfología de los implantes**

Un implante dental es estructuralmente una sola unidad. Pero morfológica y funcionalmente se distinguen cuatro partes:

- **Conexión protésica:** Es la parte más superficial donde se “anclará” el diente o molar.
- **Conexión externa:** En los implantes de conexión externa, el sistema de fijación sobresale de la superficie de apoyo del implante. La mayoría de las veces es un diseño hexagonal. Las dimensiones de este hexágono dependen de la empresa comercial. Los implantes Nobelbiocare o los implantes dentales 3i utilizan hexágonos externos. Pero dependiendo del implante (mayor o menor diámetro), las dimensiones de este hexágono externo difieren. Los implantes BTI tienen un hexágono estándar en la mayoría de los implantes, pero también tienen otros implantes con dimensiones especiales

- **Cuello del implante:** Es la parte más superficial, normalmente la parte del implante que entra en contacto con la encía. La profundidad a la que se coloca el implante varía en función de diversas circunstancias: consideraciones estéticas, sitio del implante, grosor gingival, etc. Así, esta parte del implante estará rodeada de encía o hueso (por ejemplo, en aquellas situaciones en las que se requiera una mayor estética y el perfil de ajuste es especialmente importante, el implante se coloca más profundo y todo está “debajo” del hueso). Esta parte del implante dental es muy importante porque es el punto débil de la conexión entre el cuerpo y el implante, es por donde suele empezar la periimplantitis: la temible infección de los implantes.
- **Cuerpo del Implante:** Es la parte del implante en su parte central. Casi todos los implantes dentales están hechos de titanio. Es el material más osteointegrado que se conoce. Pero hay cualidades en el titanio. Los buenos implantes dentales tienen un tipo de titanio más puro que los de menor calidad. Y segundo, tratamiento superficial de titanio. Esta característica realmente distingue a un buen implante dental de uno malo (un implante dental barato suele ser equivalente a un mal implante dental, aunque un buen implante dental puede ser barato).
- **Ápice:** La parte de los implantes dentales que entra primero en el hueso y que hace la "pista" (12).

## **Colocación de implantes dentales**

Los implantes dentales se han convertido en un procedimiento eficaz para reemplazar los dientes perdidos y han revolucionado la rehabilitación ortopédica de pacientes desdentados parcial y totalmente. La interfaz hueso-implante juega un papel fundamental para lograr la osteointegración y prolongar la vida y eficacia de los implantes. El nivel y la calidad de la osteointegración dependen de la secuencia de componentes que afectan significativamente la respuesta inicial de las células óseas al implante y el equilibrio primario después de la cirugía (13).

Dado que los implantes dentales y la terapia de BF son un procedimiento bastante común en adultos, es muy interesante saber si estos pacientes tienen riesgo de desarrollar osteonecrosis o más probabilidades de perder un implante dental debido a un procedimiento de BF, los pacientes que toman BF por vía oral o intravenosa pueden reducir la osteointegración de los implantes dentales. Además, se está investigando el riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular en estos pacientes (14).

Describieron que hay informes en implantología, que además de mejorar la fijación de los implantes osteointegrados humanos, también pueden promover la formación de hueso alrededor del implante y mejorar el recambio óseo. Para reducir los efectos de la administración de bisfosfonatos sistémicos, como la esofagitis y la osteonecrosis de la mandíbula, se han explorado sistemas alternativos de administración local de fármacos mediante la inmovilización de bisfosfonatos en la superficie del implante o

mediante la aplicación directa de fármacos directamente en el quirófano antes de la cirugía (14).

### **Bisfosfonatos**

Los bisfosfonatos son medicamentos que se utilizan para prevenir la pérdida ósea, tratar enfermedades óseas malignas (mieloma múltiple, hipercalcemia), metástasis óseas de cáncer (próstata, mama, pulmón y riñón) y enfermedades óseas benignas (osteoporosis), enfermedad de Paget. Los bisfosfonatos se prescriben comúnmente a pacientes que padecen osteoporosis, que es la enfermedad ósea metabólica más común en humanos, en la que los huesos se vuelven quebradizos, débiles y propensos a las fracturas. Los bisfosfonatos son análogos químicos sintéticos del pirofosfato, se acumulan en las áreas de formación ósea, haciéndolas más resistentes a la destrucción ósea por parte de los osteoclastos y regulando la conversión de osteoblastos en osteoclastos (15).

Los bisfosfonatos se describen como moléculas estables similares a los pirofosfatos inorgánicos y han demostrado ser eficaces en el tratamiento de lesiones osteolíticas asociadas a metástasis óseas, mieloma múltiple, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget y osteoporosis. Los bisfosfonatos son fármacos muy eficaces para reducir la incidencia de fracturas porque aumentan la densidad ósea. Tienden a unirse con el calcio y por lo tanto se depositan en el tejido óseo (16).

Los bisfosfonatos pueden causar daño a los huesos del maxilar y/o la mandíbula asociados con signos y síntomas locales de diferente tipo y gravedad, como ulceración de la mucosa oral que recubre el hueso, exposición del hueso en la boca, dolor de muelas y/o huesos de la mandíbula, hinchazón o inflamación, entumecimiento o sensación de “mandíbula pesada”, aumento de la movilidad de los dientes, pérdida de dientes. Antes de cualquier tratamiento quirúrgico con implantes, se debe recopilar y revisar el historial completo del paciente y, en el caso del tratamiento con bisfosfonatos, se debe confirmar la duración del tratamiento y la vía de administración (16).

### **Composición de los bifosfonatos**

Los bisfosfonatos son químicamente estables, al igual que los pirofosfatos inorgánicos. Los bisfosfonatos, como los pirofosfatos, tienen dos fracciones de fosfato, pero el fosfato comparte un enlace con un átomo de carbono central, no con un átomo de oxígeno. De hecho, todos los bisfosfonatos contienen PCP en su estructura, en varios grupos "R" están unidos a átomos de carbono. El primer grupo R, también llamado R1, en todos los bisfosfonatos es el grupo en-hidroxilo. La composición de R R2, que es el segundo grupo, exagera la potencia del bisfosfonato. Esto se debe especialmente a la presencia y posición del nitrógeno en el grupo R2, lo que hace que los bisfosfonatos sean más efectivos. Estos bisfosfonatos se denominan "nitrogenados" e incluyen la mayoría de los bisfosfonatos (17).

La estructura de "bisfosfonato" de PCP es responsable de su afinidad por la hidroxiapatita en la superficie ósea, y que la química del fragmento se acopla con el carbono central, lo que da como resultado la inhibición de la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos. Además, su larga vida media en la superficie ósea permite un tratamiento semanal, mensual o anual. Los bisfosfonatos no se metabolizan y no pueden incorporarse al hueso nuevo, donde no tienen actividad farmacológica, hasta que el siguiente paso en la remodelación ósea provoque subabsorción (18).

### **Estructura química de los bisfosfonatos**

Los bifosfonatos (BF) son compuestos químicos similares a los pirofosfatos inorgánicos, que tienen en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (PC-P). Tal estructura les confiere, por un lado, resistencia a la degradación por fosfatasa alcalina, y, por otro lado, dos enlaces libres que permiten la adición de cadenas laterales; lo que, dependiendo de su composición, les confiere diferente actividad biológica y diferente poder antirresortivo (19).

El mecanismo de acción de BF sigue sin estar claro. Son inhibidores selectivos de la acción de los osteoclastos en el ciclo de remodelado óseo, en el que predomina el proceso de formación ósea, se consigue un balance cálcico positivo y se consigue un mayor aumento de la masa ósea (19).

El efecto antiosteoclástico se logra ralentizando la diferenciación de las células progenitoras comunes (células madre hematopoyéticas) y estimulando la apoptosis de los osteoclastos maduros. Algunos BF, en su mayoría los más modernos y potentes, que incluyen nitrógeno en su molécula, presentan un efecto inhibitorio sobre la proliferación de células tumorales y la angiogénesis (19).

### **Clasificación de los bisfosfonatos**

Nitrógenos o aminoácidos (alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato, ácido zoledrónico). - no nitrogenados o no aminados (etidronato, clodronato, tiludronato).

En primer lugar, se utilizaron BF libres de nitrógeno, actualmente en la práctica clínica se utilizan BP nitrogenados, que son mucho más potentes que los anteriores. También se clasifican según el método de síntesis y sus propiedades en BF de primera, segunda y tercera generación (20).

Los fármacos antirresortivos utilizados para tratar la osteoporosis y otras patologías osteolíticas pueden aumentar la resistencia ósea, preservar su microarquitectura e inducir un equilibrio positivo en el vínculo de remodelación. Fármacos antirresortivos considerados: bisfosfonatos, raloxifeno, terapia de reemplazo hormonal (estrógenos), calcitonina, hormona paratiroidea, sales de estroncio, calcio y vitamina D (21).

Los BF son los fármacos más estudiados para prevenir la pérdida ósea y reducir la incidencia de fracturas. La vía de administración más utilizada para la osteoporosis es

la vía oral (V/O), y las dosis son mucho más bajas que las indicadas para pacientes con otras enfermedades óseas, como osteoporosis inducida por fármacos, enfermedad de Paget, cánceres óseos, metástasis óseas y lesiones osteolíticas mieloma múltiple, en el que BF se administra por vía intravenosa (IV). Para el tratamiento de la osteoporosis han aparecido fármacos de administración intravenosa con pauta anual (20).

Provocan un aumento de la densidad mineral ósea. (DMO) El estudio de la DMO es importante para la prescripción, haciendo una correcta valoración de los riesgos y beneficios del uso de este fármaco. La densitometría es un método no invasivo y fácil de realizar que cuantifica la DMO. Los BF son análogos estables del pirofosfato, actúan sobre los osteoclastos o sus precursores (21).

### **2.3 Bases Legales**

Es acertado comenzar con La Constitución Nacional de la República Bolivariana de Venezuela, donde encontramos el Artículo 83, el cual establece que la salud es un derecho social fundamental, obligación del estado, que lo garantizará como parte del derecho a la vida. Todas las personas tienen derecho a la protección de la salud, así como el deber de participar activamente en su promoción y defensa; el deber de cumplir con las medidas sanitarias y de saneamiento que establezca la ley, de conformidad con los tratados y convenios internacionales suscritos y ratificados por la Republica.

A los efectos de este Artículo, el estado deberá velar por promover la calidad de vida de la persona desde el ámbito de la salud, lo cual está íntimamente relacionado con el presente proyecto de investigación, debido a que, mediante su desarrollo e implementación se busca lograr un estudio acorde con los resultados óptimos hacia la correcta implementación de tratamientos y por ende garantizar la salud de la población.

Por otra parte, en la Ley de Ejercicio de la Odontología, el Artículo 16 establece que los profesionales que ejerzan la odontología deberán estar debidamente capacitados y legalmente autorizados según la Ley para prestar sus servicios a la comunidad, contribuir al progreso científico y social de la odontología, aportar su colaboración para la solución de los problemas de salud pública creados por las enfermedades bucodentarias, y cooperar con los demás profesionales de la salud en la atención de aquellos enfermos que así lo requieran.

Es decir, como resultado los profesionales de la salud deberán atender las necesidades de los pacientes de manera integral, tomando en cuenta que el cuerpo humano es un mecanismo que funciona de manera adjunta y que influye en su bienestar y calidad de vida.

Asu vez, es preciso mencionar lo citado en el Servicio Autónomo de la Propiedad Intelectual (SAPI), donde se hace referencia a la Dirección Nacional de Derecho de Autor. Los cuales salvaguardan los derechos morales y patrimoniales de los autores, garantizándole el reconocimiento de sus derechos morales y patrimoniales, nacional e

internacionalmente, contribuyendo a fomentar el desarrollo, proyección y consolidación de una cultura de respeto por el Derecho de Autor y los Derechos Conexos.

#### **2.4 Definición De Términos**

**Fármaco:** es cualquier sustancia (diferente de un alimento o de un dispositivo) que se utiliza para el diagnóstico, el tratamiento, la curación o la prevención de una enfermedad, o para tratar afecciones que repercutan en la estructura o el funcionamiento del organismo.

**Inhibición:** para la medicina, la inhibición es la suspensión temporal de una actividad o de una función del organismo. Esto se logra a través de un estímulo determinado.

**Osteoblasto:** son las células especializadas en la síntesis de matriz ósea y son responsables del crecimiento y remodelación de la matriz ósea.

**Osteoclasto:** se encargan de eliminar hueso, tanto la matriz ósea mineralizada como la orgánica, mediante un proceso denominado reabsorción.

**Regeneración:** es un proceso que llevan a cabo ciertos organismos para recuperar o reestablecer células, tejidos u órganos ausentes. La capacidad de regeneración varía de acuerdo con la especie, mientras que algunas pueden regenerar extremidades completas, otras casi no consiguen concretar ninguna clase de regeneración.

**Terapia:** es un proceso que se lleva a cabo para alcanzar la esencia de algo. A nivel médico, está basado en los medios que posibilitan la curación o el alivio de las enfermedades o los síntomas que una dolencia provoca.

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1 Tipo de investigación**

El presente estudio se abordó bajo la modalidad de investigación documental, entendiéndose por investigación documental aquella que basa su proceso en la búsqueda, recuperación, análisis, críticas e interpretación de datos, es decir los obtenidos y registrados por otros investigadores en fuentes documentales: impresas, audiovisuales o electrónicas (10).

#### **3.2 Nivel de profundidad**

La investigación tuvo un nivel de profundidad descriptivo. En este caso, se indagó a través de búsquedas de bases de datos que engloban revistas odontológicas especializadas, las novedades sobre la influencia de los bifosfonatos en la oseointegración del implante dental en pacientes con patologías óseas según los avances científicos actuales disponible en la literatura especializada.

#### **3.3 Diseño de la investigación**

La estructura de esta investigación estuvo dirigida al diseño de revisiones críticas del estado del conocimiento, el cual es la integración, organización y evaluación de la

información teórica y empírica existente sobre un problema, focalizando ya sea en el progreso del estudio a futuro y posibles vías para su solución.

### **3.3.1 Estrategias para la búsqueda de la información**

Para la búsqueda de fuentes de información se recurrió a la plataforma Google y su extensión Google Académico; también se indagó en bases de datos como Scielo, PubMed y Medline, haciendo un seguimiento, localización y por consiguiente adquisición de los artículos originales publicados en revistas especializadas en el área de la odontología.

Para la localización de los artículos originales se emplearon palabras clave o descriptores, tanto en inglés como en español, tales como: bifosfonatos, osteointegración, patologías óseas, implante dental, influencia de los bifosfonatos, bisphosphonates, osseointegration, bone pathologies, dental implant, influence of biphosphonates.

En una primera búsqueda, los resultados obtenidos empleando las palabras clave mencionadas arrojaron un total de 1286 publicaciones variadas las cuales fueron publicadas en los últimos 5 años, las cuales fueron filtradas por ciertos criterios.

Teniendo en cuenta que el total de publicaciones mencionadas no son necesariamente fuentes confiables de información y/o no contienen la información de interés para el logro de los objetivos propuestos, se procede a emplear unos criterios de exclusión e inclusión para la selección de las publicaciones que será útiles para la ejecución del

trabajo de grado. En tal sentido, esta selección de artículos se correspondería con la muestra. Aplicando dichos criterios que se mencionarán a continuación, se obtuvo un total de 33 seleccionados.

Como criterios de inclusión se consideran artículos de investigación originales y completos publicados en revistas especializadas, arbitrarias e indexadas en las bases de datos más conocidas especializadas en el área de salud, como Pubmed, Medline, Scielo, entre otras; trabajos de grados inéditos y de investigación primaria; artículos y trabajos de grado relacionados con la pregunta de investigación y los objetivos a lograr; escritos en español e inglés; publicados en los últimos cinco años.

Se excluyeron publicaciones incompletas, solo resúmenes, memorias de congreso, artículos de revisión o trabajos de grado en revisión, trabajos no articulados con la pregunta de investigación; publicaciones que exceden los últimos cinco años de su publicación.

### **3.3.2 Instrumento de recolección de datos**

Para la búsqueda de información y datos de la investigación, se utilizó la recolección de los mismos mediante ficha bibliográfica, que consiste en detectar, obtener y consultar bibliografías, artículos científicos publicados en revistas odontológicas que resultan útiles para los propósitos de la investigación en curso. La cual fue obtenida de fuentes de datos primarios, originales que han sido publicadas por primera vez,

artículos originales encontrados en revistas científicas especializadas, como también trabajos de grado que no son revisiones o resúmenes únicamente.

### **3.3.3 Análisis de contenido**

Los métodos y técnicas de análisis utilizada para el desarrollo de la investigación se basan en la revisión y lectura de las fuentes documentales, organizadas en fichas bibliográficas donde se realiza un análisis documental del contenido obtenido.

## **CAPÍTULO IV**

### **ANÁLISIS CRÍTICO**

Luego de haber recopilado toda la información científica sobre la influencia de los bifosfonatos en los implantes dentales, en este capítulo se procede a presentar los resultados obtenidos del análisis y evaluación de la información en los cuales se lograron analizar la efectividad, tasa de éxito y efectos adversos de los bifosfonatos en pacientes con patologías óseas, siendo los mismos los siguientes:

#### **4.1 Efectividad de los bifosfonatos en la osteointegración de los implantes dentales en pacientes con patologías óseas**

Los bifosfonatos son fármacos antirresortivos análogos del pirofosfato, que actúan a nivel óseo comportándose como inhibidores naturales de los osteoclastos. Cuando los bifosfonatos se incorporan a los osteoclastos, se desencadena su apoptosis, alterando así el ciclo normal del tejido óseo, que tiene como consecuencia: inhibición de la resorción ósea, disminución en el recambio óseo y aumento de la densidad ósea. El efecto de los bifosfonatos persiste durante el tiempo, con una vida media para los administrados vía intravenosa, en promedio 11,2 años. Este efecto, se debe a una alta afinidad sumada a la unión irreversible con los cristales de hidroxiapatita que forman parte del tejido óseo. Esto ocurre principalmente en el osteoclasto, alterando su

citoesqueleto, estimulando su apoptosis y reduciendo la expresión de bombas de protones (22,23).

El empleo de bifosfonatos en pacientes con patologías óseas les ha proporcionado, indiscutiblemente, supervivencia, así como la reducción de complicaciones esqueléticas y dolor, con lo cual ha mejorado su calidad de vida; sin embargo, no se puede ignorar que, al tener acción sistémica, estos fármacos pueden producir osteonecrosis en cualquier hueso, sobre todo en el maxilar inferior.

Sabiendo que el uso de bifosfonatos ha descrito el desarrollo de osteonecrosis maxilar y mandibular, esto puede asociarse a una morbilidad importante y afectar muy negativamente la calidad de vida de los pacientes. Si bien la incidencia de la osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos (OMAM) en pacientes en tratamiento con bifosfonatos es baja, y puede tardar en desarrollarse en promedio 4 años, es fundamental establecer adecuadas estrategias para minimizar su riesgo de aparición. La OMAM puede asociarse a una morbilidad importante, la cual se agrega a las patologías de base que motivan el tratamiento con Bifosfonatos por vía intravenosa en primera instancia (22).

Fonseca Pichs y cols y Llorente Casal y cols plantean que la principal forma de prevenir la osteonecrosis en pacientes con tratamiento de bifosfonatos es el control de los factores de riesgo, entre ellos la edad, el alcohol, el tabaquismo y, por supuesto, el cáncer. Además, debe realizarse un examen odontológico periódico de la cavidad bucal, sobre todo antes de la administración de bifosfonatos y si es necesario efectuar

la terapia de implantes o la de conducto, debe hacerse un año antes de comenzar la administración de bisfosfonatos; después hay que controlar exhaustiva y constantemente la higiene dental (23,24).

En la tabla 1, se expone los efectos de la Osteonecrosis en los maxilares relacionada con bifosfonatos al momento del diagnóstico y su localización. Predominaron osteonecrosis en el estadio 2 y localizadas en la mandíbula en el sector posterolateral (25).

Tabla 1. Efectos de la Osteonecrosis en los maxilares relacionada con bifosfonatos al momento del diagnóstico y su localización.

Estadio	Mandíbula sector anterior		Mandíbula sector posterior		Maxilar sector anterior		Maxilar sector posterior		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>1</b>	-	-	2	10,53	-	-	-	-	1	5,26
<b>2</b>	-	-	7	36,84	1	5,26	2	10,53	-	-
<b>3</b>	1	5,26	3	15,79	-	-	2	10,53	-	-
<b>Total</b>	1	5,26	12	63,12	1	5,26	4	21,06	1	5,26

**Fuente:** Guerra O, Sánchez C, García JL. Caracterización clínico-terapéutica de pacientes diagnosticados con osteonecrosis en los maxilares relacionada a medicación.

#### 4.2 Tasa de éxito de los bifosfonatos en pacientes con implantes dentales

La utilización de implantes dentales en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos ha sido estudiada por mucho tiempo, se ha demostrado que no todos los pacientes bajo este esquema han tenido éxito. Sin embargo, se ha evidenciado que podría aumentar

el riesgo de osteonecrosis, al menos en la vecindad del implante. El estudio llevado a cabo por Abtahi et al, donde los implantes cubiertos de pamidronato e ibandronato fueron insertados en el maxilar humano, demostró que la estabilidad del implante dental era mayor con respecto al grupo control, y que empeoraba en los pacientes tratados con BF de forma sistémica. No obtuvieron complicaciones. McKenzie et al, observaron que el zoledronato permanecía adyacente al implante, con mínima distribución sistémica (26).

Las tasas de frecuencia observadas en los pacientes fluctúan entre el 0,94% al 13% en diferentes grupos de población con diferentes regímenes de tratamientos farmacológicos. Para el caso específico de pacientes tratados con ácido zoledrónico (bifosfonato), se ha descrito una frecuencia cercana al 1,3%. Se plantea que las osteonecrosis en pacientes en tratamiento con bifosfonatos podrían desencadenarse debido a su efecto sobre los osteoclastos y la inhibición de la remodelación ósea, lo que, asociado a la cicatrización inadecuada de los tejidos en caso de una injuria, patologías de base y tratamiento con otros fármacos, podría facilitar una necrosis avascular e infección por patógenos. Dentro de los factores etiológicos que se han asociado al desarrollo de OMAM, las exodoncias y los procedimientos odontológicos invasivos dentoalveolares son los más frecuentemente relacionados (23).

La asociación entre la ingesta de BF orales y el fracaso del implante dental no ha quedado suficientemente demostrada. Distintos estudios analizaron en profundidad lo planteado anteriormente, dichos resultados se evidencian en la tabla 2.

Tabla 2. Asociación de ingesta de bifosfonatos con la supervivencia de implantes dentales.

Autor	Número de pacientes		Bifosfonato empleado	Rango de supervivencia %	
	BF	No BF		BF	No BF
<b>Koka et al.</b>	55	82	No mencionado	99,17	98,19
<b>Karsai et al</b>	11	54	Oral, alendronato	86	95
<b>Grant et al.</b>	89	343	Oral, alendronato, risedronato, ibandronato	99,5	99
<b>Bell y Bell</b>	42	16	Oral, alendronato, risedronato, ibandronato	95	96,5
<b>Jeffcoat</b>	25	25	Oral, alendronato, risedronato	100	99,22

**Fuente:** Moreno M, Monje F, Gonzalez R, Manzano D. bifosfonatos e implantes dentales y su compatibilidad.

#### 4.3 Efectos adversos de los bifosfonatos en relación con la osteointegración.

De acuerdo con la evidencia disponible, la OMAM se ha asociado no solo al uso de medicamentos como los bifosfonatos, sino también a otras drogas en el manejo del paciente oncológico como los inhibidores de RANKL (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib), agentes antiangiogénicos e inhibidores de mTOR. Tales medicamentos son utilizados en terapia de enfermedades que afectan el metabolismo óseo, como la osteoporosis y la enfermedad de Paget, el tratamiento del mieloma múltiple, la hipercalcemia maligna y las metástasis óseas. El ácido zoledrónico comparado con pamidronato tiene un riesgo estadísticamente mayor de

generar OMAM y existe la posibilidad de que el riesgo sea menor con el uso de ibandronato y clodronato (27).

En los pacientes con cáncer Óseo, parece existir un riesgo ligeramente mayor de OMAM temprana después de cambiar de bifosfonatos a denosumab, en comparación con los pacientes que permanecen con bifosfonatos. Resulta crucial que el odontólogo identifique sujetos en riesgo antes de proceder a realizar una extracción dental y así evitar que una osteonecrosis como efecto adverso, ya que esto deteriora la calidad de vida de un paciente oncológico o con otra patología ósea (27).

Inicialmente, la mayoría de los casos de osteonecrosis maxilar fueron descritos en pacientes con enfermedades malignas con tratamiento de bifosfonatos intravenosos. Sin embargo, también se ha descrito este efecto adverso en pacientes con osteoporosis y tratamiento de bifosfonatos orales. En la práctica odontológica son frecuentes los pacientes con esta enfermedad sistémica (28).

En conclusión, debido a su efecto en la cavidad bucal y teniendo en cuenta el tipo de patología ósea asociada. Los pacientes bajo tratamiento farmacológico con bifosfonatos ya sean, por vía oral o intravenosa están propensos a desarrollar ciertos efectos adversos asociados al medicamento. Estos efectos mencionados pueden derivar desde osteonecrosis maxilar o mandibular, pérdida ósea parcial o total, pérdida dentaria, en pacientes con implantes dentales puede presentarse el fracaso del mismo debido a la resorción ósea.

Tabla 3. Comparación de casos de pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos.

<b>Paciente genero/ edad</b>	<b>Enfermedad base</b>	<b>Estadio</b>	<b>Lugar de afección</b>	<b>Tipo de BF</b>	<b>Vía de administra ción</b>	<b>Duración de TTO con BF</b>	<b>Implantes dentales</b>
M/83	Osteoporosis	1	Mand posterior	Ibandronato	VO	5 años	Si
F/82	Osteoporosis	1	Mand posterior	Ac. Zoledrónico	IV	5 años	Si
M/87	Osteoporosis	2	Mand posterior	Ibandronato	VO	1 año	Si
F/67	Osteoporosis	3	Mand posterior	Ac. Zoledrónico	IV	1 año	No
M/93	Cáncer de próstata	2	Mand posterior	Ibandronato	IV	1 año	Si
M/72	Osteoporosis	2	Maxilar posterior	Ac. Zoledrónico	IV	2 años	Si
F/57	Mieloma múltiple	2	Mand posterior	Ac. Zoledrónico	IV	1 año	No
F/72	Cáncer de mama	1	Mand posterior	Ac. Zoledrónico	IV	2 años	Si
F/56	Osteoporosis	2	Mand posterior	Ac. Zoledrónico	IV	4 años	Si
M/74	Cáncer de mama	1	Mand posterior	Ac. Zoledrónico	IV	1 año	Si

**Fuente:** recopilación de los investigadores (2020-2022)

## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **Conclusiones**

En base a los estudios verificados y los objetivos planteados en la actual investigación, se llegó a las siguientes conclusiones:

- Los bisfosfonatos son análogos químicos sintéticos del pirofosfato, se acumulan en las áreas de formación ósea, haciéndolas más resistentes a la destrucción ósea por parte de los osteoclastos y regulando la conversión de osteoblastos en osteoclastos, son fármacos muy utilizados para combatir enfermedades óseas y su uso prolongado produce osteonecrosis de los maxilares.
- El proceso de formación y cicatrización de la interface hueso-implante dental es altamente complejo e involucra una amplia gama de tipos celulares, factores de crecimiento y otras moléculas, al igual que un conjunto de fenómenos mecánicos, biológicos y sistémicos del paciente, llegando a la osteointegración formando una conexión firme y duradera entre un implante sujeto a carga y el hueso que lo rodea.
- La administración oral de bisfosfonatos tiene como efectos secundarios más comunes las erosiones orales, úlceras gástricas, esofagitis y estenosis

esofágica, entre los efectos secundarios de los bisfosfonatos intravenosos, si su administración es rápida, se encuentra la insuficiencia renal. Clínicamente, las lesiones intraorales se manifiestan por áreas únicas o múltiples de hueso necrótico en contacto con el medio bucal y la osteonecrosis de los maxilares.

- La osteonecrosis inducida por bifosfonatos afecta tanto al maxilar superior como a la mandíbula, se ha demostrado científicamente que existe más incidencia de osteonecrosis en mandíbula posterior que en otras zonas.
- En los pacientes que se administran bifosfonatos por vía oral o intravenoso, ante cualquier tratamiento odontológico se realiza interconsulta con el médico tratante, para que indique si es necesario o no suspender el medicamento para poder realizar el tratamiento.

### **Recomendaciones**

- Utilizar el protocolo de atención especialmente indicado para estos pacientes, la historia clínica odontológica bien detallada antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento, considerar los procedimientos a manejar teniendo en cuenta las medidas preventivas y posibles consecuencias.
- Tomar en consideración los posibles factores adversos en pacientes con patologías óseas y en tratamiento con bifosfonatos para la rehabilitación con implantes dentales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Rodas D, Urdanivia R, Prado J, Borja Lima S. Historia de la implantología y la oseointegración, antes y después de Branemark. 2018; 23(1):23-27.
2. Gómez R, De la Rosa M, Romero M, Soriano A, López A. Indicaciones y contraindicaciones de los implantes dentales en pacientes medicamente comprometidos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014; 19(5): 483-9.
3. Rivas C, Cedillo V. Protocolo clínico de pacientes con historia de uso de bifosfonatos. Revista ADM 2017; 74 (5): 252-260.
4. Gutiérrez J, Torres D. Influencia de los bifosfonatos en la osteointegración de los implantes dentales. 2020; 22(1): 5-13.
5. Diaz S, Naval L, Muñoz M, Sastre J, Rodríguez F, Gil J. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos BF en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. Rev Esp Cirug Oral y Max ilofac, 2018; 40(3): 104-111.
6. Loayza A. Rehabilitación implantológico en paciente con tratamiento de bifosfonatos. Clin Oral Investig. 2019; 17(1):75-110.
7. Swati S, Palandrani G, Dondi C, Tagliatesta L, Rossi A. Severe Case of Osteonecrosis Following Implant Placement in a Patient in Therapy with Bisphosphonates: A Case Report. The Journal of oral implantology. 2019; 45(2): 139–144.

8. Rangeon S, Ostrosky A, Perez D, Maidol E, Candelo E, Lell R. Osteonecrosis por bifosfonatos: Presentacion de un caso clínico. RAAO, 2019; 61(2): 36-40.
9. Basso F, Cardoso L, Ribeiro I, Rizzi, E, Pansani T, Hebling J, De Souza C. (2021). Influencia de los bisfosfonatos en la implantología oral: el alendronato de sodio y el ácido zoledrónico mejoran la síntesis y la actividad de las metaloproteinasas de la matriz por parte de los fibroblastos gingivales sembrados en titanio. Archives of oral biology. 2021; 31(3), 105-134.
10. Albrektsson T, Wennerberg A. On osseointegration in relation to implant surfaces. Clin Implant Dent Relat Res. 2019; 21(1):4-7.
11. Luque M, Ortiz I, Matos N, Jiménez A. La evaluación topográfica de las superficies de los implantes de titanio. Appl Oral Sci. 2018; 34(3): 12-14.
12. Bassir S, El Kholy K, Chen C, Lee K, Intini G. Outcome of early dental implant placement versus other dental implant placement protocols: A systematic review and meta-analysis. J Periodontol. 2019; 90(5):493-506.
13. Kullar A, Miller C. ¿Existen contraindicaciones para la colocación de implantes dentales? Dent Clin North Am. 2019 julio; 63(3):345-362.
14. Rivas C, Cedillo V. Protocolo clínico de pacientes con historia de uso de bifosfonatos. ADM 2017; 74 (5): 252-260
15. Center J, Lyles K, Bliuc D. Bisfosfonatos y vida útil. Hueso. 2020; 12(1): 141.

16. Patntirapong S, Phupunporn P, Vanichtantiphong D, Thanetchaloempong W. Inhibition of macrophage viability by bound and free bisphosphonates. *Acta Histochem.* 2019 May;121(4):400-406.
17. Cui Y, Zhu T, Li D, Li Z, Leng Y, Ji X, Liu H, Wu D, Ding J. Andamios funcionalizados con bisfosfonato para una regeneración ósea mejorada. *Adv Healthc Mater.* 2019; 8 (23): 20-25.
18. Barbosa J, Almeida A, Braga S. Bisphosphonates, Old Friends of Bones and New Trends in Clinics. *J Med Chem.* 2021;64(3):1260-1282.
19. Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. 2013; 15(21): 45-58.
20. Eguía A, Bagán L, Cardona F. Revisión y actualización de fármacos relacionados con el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020; 25 (1): 71-83.
21. Hernández S, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. McGraw-Hill. 2010; 63(5):121-135.
22. Juárez AG, Colín A, Juárez D. Pharmacological osteonecrosis in maxillofacial surgery, period 2013-2019. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 28(4): 211-218
23. Fonseca AJ, Rocha P, Rodríguez A. Osteonecrosis mandibular secundaria al uso de bisfosfonatos. Reporte de un caso. *Gac Méd Espirit.* 2019. 21(2).
24. Rivas C, Gutiérrez E, Fuentes R. Osteonecrosis mandibular inducida por bifosfonatos en un anciano. *MEDISAN.* 2022; 26(3): e3611

25. Guerra O, Sánchez C, García Romero JL. Caracterización clínico-terapéutica de pacientes diagnosticados con Osteonecrosis en los maxilares relacionada con medicación. *Rev haban cienc méd.* 2021; 20(1): e3212
26. Casal C, Someso E, Rey E, Álvarez AM, Fariña J. Osteonecrosis mandibular: Un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos. *Cad Aten Primaria.* 2019. 18:20-3.
27. Moreno M, Monje F, González R, Manzano D. Bifosfonatos e implantes dentales, ¿son incompatibles?: revisión de la literatura. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* 2020. 38(3): 128-135.
28. Susan A, Naval L, Muñoz M, Sastre J, Rodríguez J, Gil L. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial,* 2018. 40 (3):104-111.
29. Villarroel M, Romero ME, Reyes O, Pereira V, Bologna R. Study of Apoptosis and Intercellular Adhesion in Oral Mucosa of Patients With Osteonecrosis Induced by Biphosphonates. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2019 Sep-Oct;15(5): e75-e77.
30. Delaka A, Mourmouras N, Zervou F, Stravodimos K, Anastasiou I, Delakas D. Predictive value of the bone markers osteocalcin and C-terminal telopeptide for jaw osteonecrosis in high-risk prostate cancer patients on bisphosphonate therapy: A prospective study. *Arch Esp Urol.* 2019 Nov;72(9):948-954.

31. Foncea C, Bischhoffshausen K, Teuber C, Ramírez H, Goñi I, Sánchez C. Osteonecrosis of the jaws. *Rev. méd.* 2020; 148(7): 983-991.
32. Chan BH, Yee R, Puvanendran R, Ang SB. Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management. *Singapore Med J.* 2018;59(2):70-75.
33. Winter A, Schulz SM, Schmitter M, Brands RC, Straub A, Kübler A, Borgmann A, Hartmann S. Calidad de vida relacionada con la salud oral en pacientes con osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación: un estudio clínico prospectivo. *Int J Medio Ambiente Salud Pública.* 2022 Septiembre 16;19(18):11709.
34. McGowan K, Ware RS, Acton C, Ivanovski S, Johnson NW. Tanto el tratamiento dental no quirúrgico como las extracciones aumentan el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación: estudio de casos y controles. *Clin Oral Investig.* 2019 Noviembre;23(11):3967-3975.
35. Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, Zillikens MC, Body JJ. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Apr 19;107(5):1441-1460
36. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB, Elad S, Campisi G, Tsoukalas N, Bektas-Kayhan K, Tan W, Body JJ, Migliorati C, Lalla RV; MASCC Bone Study Group. Osteonecrosis of the jaw

- related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019 Feb;27(2):383-394.
37. Liu C, Xiong YT, Zhu T, Liu W, Tang W, Zeng W. Management of Tooth Extraction in Patients Taking Antiresorptive Drugs: An Evidence Mapping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Dec 28;12(1):239.
38. Ottesen C, Schiodt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon*. 2020 Apr 27;6(4):e03795.
39. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O, Peter JU. Intervenciones para el tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación. 2022; 12:7(7):CD012432.
40. Martínez A, Ortiz Peniche L, Madrid T, Rojas N, Valenzuela J. Osteonecrosis mandibular: hallazgos clínicos e imagenológicos en un paciente tratado con denosumab. *Rev Cubana Estomatol*. 2022; 59(2): e3344
41. Chi Rivas C, Gutiérrez E, Fuentes R. Osteonecrosis mandibular inducida por bifosfonatos en un anciano. *MEDISA*. 2022; 26(3): e3611
42. Ramírez S. Hernán, Rojas C. Francisco, Teuber L. Cristián, Foncea R. Camila, Goñi E. Ignacio, Vargas D. Álex. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Enfoque médico-quirúrgico de estadios II y III. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2021; 81(3): 359-368.

43. Melián N, Rojas Donaire A. Tratamiento conservador de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos refractaria mediante el uso de protocolo PENTO: reporte de un caso. *Odontoestomatología*. 2021; 23(38): e406
44. Teuber L. Cristián, Foncea R. Camila, Rojas C. Francisco, Bischhoffshausen P. Kristine von, Goñi E. Ignacio, Vargas D. Álex et al. Prevalencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos: análisis epidemiológico en Centro del Cáncer - Red de Salud UC-CHRISTUS. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2020; 80(4): 469-476.
45. Fernández-Grisales R, Joya-Grajales E, Valencia-Villegas C, Muñoz S, Manrique D. Knowledge, attitudes, and practices of dentists in Colombia regarding bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *CES odontol*. 2020; 33(1): 14-21
46. Chaurand-Lara Jorge, Pacheco-Ruiz Laura, Trejo-Campos José L., Facio-Umaña José A., Mora-Pérez J. Incidencia de osteonecrosis de los maxilares por el uso de inhibidores de osteoclastos en pacientes con metástasis óseas: estudio de cohorte retrospectivo. *Cir*. 2019; 87(4): 396-401.
47. Quintana-González M, Quintana-Montesdeoca P, Gómez de Tejada-Romero MJ, Saavedra-Santana P, Vicente-Barrero M, Bocanegra-Pérez S et al. Estado cualitativo y cuantitativo óseo generalizado en la osteonecrosis de maxilares. Efecto de los bifosfonatos. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2019; 11(2): 55-63

48. Fernández M Enrique, Padilla A Paula, Reyes Christopher, Lisboa David. Osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: conceptos teóricos y prácticos actuales para el odontólogo general. *Odontología Vital*. 2018; (29): 19-32.
49. Rivera M. Relaciones metabólicas de la osteonecrosis de maxilares inducida por bifosfonatos: revisión. *Odontología Vital*. 2018; (29): 7-18.
50. Matos S, Campos J, Bastos R, Machado M, Gomez G, Fernandez D, Freitas K. Influencia del uso de bifosfonatos en la osseointegración de implantes dentales. *Research, Society and Development*. 2020;(9):6-16
51. Granate A, Polis C, Seminario M, Jané E, López J. Osteonecrosis de los maxilares relacionada medicamentos y asociada con impantes y/o tratamiento de regeneración ósea. Revisión sistemática. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;(24):163-72.
52. Diaz S, Naval L, Muñoz M, Sastre J, Rodríguez F, Gil J. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;(40):104-111
53. Pérez S, Ostrosky A, Pérez D, Maidol E, Candelo E, Lell R. Osteonecrosis por bifosfonatos: presentación de un caso clínico. *RAAO*. 2019;(61):2-5
54. Basso FG, Cardoso LM, Ribeiro IM, et al. Influencia de los bifosfonatos en la implantología oral: El alendronato de sodio y el ácido zoledrónico mejoran la síntesis y la actividad de las metaloproteinasas de matriz por fibroblastos

gingivales sembrados en titanio. Archivos de Biología Oral. 2021;  
127:105134.