

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**COLEGIO DE POSTGRADOS**

**NIVEL DE INFORMACIÓN Y ACTITUD CLÍNICA SOBRE LA  
ADMINISTRACIÓN DE BIFOSFONATOS COMO FACTOR DE  
RIESGO PARA EL DESARROLLO DE OSTEONECROSIS DE LOS  
MAXILARES EN UNA MUESTRA DE MÉDICOS GINECÓLOGOS EN  
QUITO – ECUADOR.**

**Guillermo Alberto Park Doreste**

**Tutor: Dr. Fernando José Sandoval Portilla**

Trabajo de titulación presentado como requisito  
para la obtención del título de Especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial

Quito, 11 de diciembre 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO DE POSGRADOS

**HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**NIVEL DE INFORMACIÓN Y ACTITUD CLÍNICA SOBRE LA  
ADMINISTRACIÓN DE BIFOSFONATOS COMO FACTOR DE  
RIESGO PARA EL DESARROLLO DE OSTEONECROSIS DE LOS  
MAXILARES EN UNA MUESTRA DE MÉDICOS GINECÓLOGOS EN  
QUITO – ECUADOR.**

**Guillermo Alberto Park Doreste**

Firmas

Dr. Fernando José Sandoval Portilla

Director del Trabajo de Titulación

---

Dr. Fernando José Sandoval Portilla

Director del Programa de Cirugía Oral y  
Maxilofacial

---

Dra. Paulina Aliaga Sancho

Decana del Colegio de Odontología

---

PhD. Hugo Burgos

Decano del Colegio de Posgrados

---

Quito, 11 de diciembre de 2018

**© Derechos de Autor**

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombre: Guillermo Alberto Park Doreste

Código de estudiante: 00129131

C. I.: 1757139876

Lugar, Fecha Quito, 11 de diciembre de 2018

## Dedicatoria

A Damián, eres mi orgullo y mi gran motivación, libras mi mente de todas las adversidades que se presentan, y me impulsas a cada día superarme en la carrera de ofrecerte siempre lo mejor.

A Ysa, mi cómplice, quien más que el motor de mi vida eres en gran parte responsable de que hoy puede presentar este trabajo de grado, gracias por cada palabra de apoyo, por comprenderme en cada momento en familia en el que estuve ausente durante el desarrollo de esta especialidad, gracias por entender que el éxito demanda algunos sacrificios y que el no compartir tiempo ustedes, fue el mayor de ellos.

A mis padres quienes han sido la guía y el camino para poder llegar a este punto de mi carrera. Que, con su ejemplo, dedicación y apoyo nunca bajaron los brazos para que yo tampoco lo haga.

A mi hermano, sin ti la vida no sería la misma. Gracias por estar aquí para mí, yo estoy para ti.

Los amo.

## **Agradecimientos**

A mi familia por ser mi pilar fundamental y haberme apoyado incondicionalmente, pese a las adversidades e inconvenientes que se presentaron.

Agradezco a mi tutor, director de postgrado Dr. Fernando J Sandoval Portilla quien con su experiencia, conocimiento y motivación me oriento en la investigación.

Gracias a la universidad san francisco de quito y en ella, gracias a todas las personas que fueron participes de este proceso, ya sea de manera directa o indirecta, gracias a todos ustedes, fueron ustedes los responsables de realizar su pequeño aporte, que el día de hoy se verá reflejado en la culminación de esta etapa de mi vida.

## RESUMEN

Los bifosfonatos son utilizados para tratar la osteoporosis y malignidades. El objetivo de este estudio fue determinar el nivel de conocimiento y conocer la actitud clínica de un grupo de médicos especialistas en ginecología en la ciudad de Quito sobre el vínculo del consumo de bifosfonatos como factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares.

Métodos: 68 ginecólogos del área metropolitana de Quito fueron encuestados para determinar su conocimiento sobre la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos y su actitud clínica. El cuestionario estuvo comprendido por 10 preguntas sobre nivel de conocimiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos y actitud clínica hacia las implicaciones odontológicas de la misma.

Conclusiones: Este estudio encontró que los ginecólogos encuestados tienen bajo nivel de conocimiento acerca de la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos y no efectúan una práctica clínica adecuada en este respecto.

## **ABSTRACT**

Bisphosphonates are used to treat osteoporosis and malignancies. The aim of this study was to determine the level of knowledge and know the clinical attitude of a group of gynecological specialists in the city of Quito on the link of bisphosphonate consumption as a risk factor for the development of osteonecrosis of the jaws.

Methods: 68 gynecologists from the metropolitan area of Quito were surveyed to determine their knowledge about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws and their clinical attitude. The questionnaire was comprised of 10 questions about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws knowledge level and clinical attitude towards it's the dental implications.

Conclusions: This study found that surveyed gynecologists have a low level of knowledge about osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonates and do not carry out adequate clinical practice in this regard.

Tabla de contenido	
Dedicatoria .....	4
Agradecimientos.....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT .....	7
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE TABLAS .....	11
INTRODUCCIÓN .....	12
1.1 OBJETIVOS .....	14
1.1.1 General .....	14
1.1.2 Específicos .....	14
1.2 HIPÓTESIS.....	15
H1:.....	15
H2:.....	15
2. MARCO TEÓRICO.....	16
2.1 Remodelado óseo.....	16
2.2 Mediadores involucrados en la reabsorción ósea .....	18
2.3 OSTEONECROSIS. GENERALIDADES.....	23
2.3.1 Definición.....	23
2.3.2 Patofisiología de la Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Bifosfonatos .....	26
2.3.3 Factores de riesgo para la OMAB.....	29
2.3.4 Estrategias para el Manejo de Pacientes Tratados con Bifosfonatos.....	32
2.4 BIFOSFONATOS.....	37
2.4.1 GENERALIDADES .....	37
2.4.2 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS BIFOSFONATOS .....	38
2.4.3 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE LOS BIFOSFONATOS .....	41
2.4.4 MECANISMO DE ACCIÓN .....	46

2.4.5 USOS DE LOS BIFOSFONATOS.....	47
2.4.6 BIFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS MAXILAR .....	51
3. METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	54
3.1 Tipo de estudio.....	54
3.2 Instrumento .....	55
3.3 Universo y Muestra.....	58
Los centros visitados fueron los siguientes:.....	58
3.3.1 Criterios de inclusión .....	59
3.3.2 Criterios de exclusión .....	59
3.4 Recolección y Almacenamiento de datos.....	59
3.5 Materiales.....	60
4. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	61
4.1 Procesamiento estadístico de los datos.....	61
4.2 Análisis de los resultados .....	61
4.3 DISTRIBUCIÓN Y GRÁFICOS DE FRECUENCIAS .....	62
4.3.1 Área cognitiva .....	62
4.3.2 Área Práctica.....	64
5. Discusión.....	69
6. Conclusiones .....	75
6.1 Limitaciones.....	75
6.2 Recomendaciones .....	76
7. Bibliografía .....	77

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 Estimulación de la osteoclastogénesis, reabsorción y formación óseas	20
Figura 2 Extensa osteonecrosis del maxilar	23
Figura 3 Trabajador de fábrica de cerillos con fosfocrosis de la mandíbula	24
Figura 4 Estructura química del pirofosfato y del bifosfonato	39
Figura 5 Cadenas laterales y potencia relativa de distintos bifosfonatos	40
Figura 6 Carta explicativa sobre el estudio	56
Figura 7 Cuestionario	57

**LISTA DE TABLAS**

Tabla 1 Indicador 1	62
Tabla 2 Indicador 2	62
Tabla Indicador 3	63
Tabla 4 Indicador 4	64
Tabla 5 Indicador 5	64
Tabla 6 Indicador 6	65
Tabla 7 Indicador 7	65
Tabla 8 Indicador 8	66
Tabla 9 Indicador 9	66
Tabla 10 Indicador 10	67

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis afecta prácticamente a la mitad de las mujeres posmenopáusicas de la población (Baccaro, Marques Conde, Costa-Paiva, & Mendes Pinto-Neto, 2015). En la actualidad los fármacos más utilizados para tratar esta afección son los bifosfonatos. Lamentablemente a causa del desconocimiento por parte de los profesionales de la salud, los pacientes no son advertidos de las posibles secuelas, lo que ha expuesto a muchos pacientes a osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos (OMAB)(R. E. Marx, Sawatari, Fortin, & Broumand, 2005).

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato, los cuales tienen gran utilidad en el manejo de la osteoporosis posmenopáusica, manejo de la hipercalcemia, enfermedad de Paget, mieloma múltiple, cáncer de mama, metástasis óseas, entre otras enfermedades del sistema esquelético (Chamizo Carmona, Gallego Flores, Loza Santamaría, Herrero Olea, & Rosario Lozano, 2013; Feehan, Zacharin, Lim, & Simm, 2018; Herrero Fernández, Villalba Yllán, Molina Villaverde, & Álvarez-Mon Soto, 2017; R. G.G. Russell, Mühlbauer, Bisaz, Williams, & Fleisch, 1970; Scagliotti et al., 2012; Silverman, 2008; Terpos et al., 2009; Van Acker, Anguille, Willemen, Smits, & Van Tendeloo, 2016). Por tal motivo es una droga vital para muchos pacientes, mejorando su calidad de vida y sobrevida (Scagliotti et al., 2012). Sin embargo, se deben tener en cuenta sus efectos secundarios y prevenir su desarrollo.

Se ha establecido una relación directa entre la ingesta de bifosfonatos y la osteonecrosis de los maxilares (Bagan et al., 2016; López-Cedrún et al., 2013; R. E. Marx, 2008; Saia et al., 2010). Además, la realización de tratamientos odontológicos

en estos pacientes actúa como un detonante para el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares (Jeong et al., 2017; Migliorati et al., 2013; Otto et al., 2015). La OMAB puede ser prevenida mediante un tratamiento multidisciplinario a pacientes que se beneficiarían de la ingesta de bifosfonatos. Basado en la monitorización temprana y la iniciación de tratamientos dentales adecuados antes de iniciar la terapia con bifosfonatos (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2014). Por tal motivo es esencial la inclusión del odontólogo en el equipo multidisciplinario de atención al paciente que recibirá terapia con bifosfonatos (Hellstein et al., 2011).

Estudios anteriores también han demostrado un aumento exponencial de la osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos cuando se realizan extracciones dentales en estos pacientes (Jeong et al., 2017). Una revisión de 4114 casos de OMAB en Australia arrojó que el 73% de los casos se presentaron tras extracciones dentales. La frecuencia de la OMAB en pacientes con osteoporosis es de 0.01% a 0.04% y si se realizan extracciones dentales se eleva a 0.09% a 0.34%. En pacientes con uso de bifosfonatos para malignidades óseas la incidencia de OMAB es de 0.33% a 1.15% y luego de extracciones dentales aumenta a 6.7% a 9.1%. (Mavrokokki, Cheng, Stein, & Goss, 2007)

Los médicos ginecólogos son quiénes por excelencia recetan bifosfonatos para el manejo de osteoporosis, así como para malignidades correspondientes a su área de especialidad (Mathew & Brufsky, 2002; Moncayo Bravo & López Gutiérrez, 2015). Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo valorar el nivel de información y actitud clínica sobre la posible vinculación del consumo de bifosfonatos como un factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares en una muestra de médicos ginecólogos en la ciudad de Quito, Ecuador.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 General**

Abordar el nivel de información y actitud clínica sobre la ingesta de bifosfonatos como un factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares en una muestra de médicos ginecólogos de la ciudad de Quito, Ecuador.

### **1.1.2 Específicos**

- Conocer el nivel de información y conocimiento teóricos que tienen un grupo de médicos ginecólogos en la ciudad de Quito, Ecuador, sobre la interrelación de la ingesta de bifosfonatos y la osteonecrosis de los maxilares.
  
- Indagar sobre la actitud clínica que tiene un grupo de médicos ginecólogos en la ciudad de Quito, Ecuador, sobre la interrelación de la ingesta de bifosfonatos y la osteonecrosis de los maxilares.
  
- Suscitar un proceso de capacitación al personal médico para que promueva el control previo de salud oral como una herramienta para el control del desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares debido a la ingesta de bifosfonatos.
  
- Promover la formación de equipos multidisciplinarios para el manejo del riesgo de osteonecrosis de los maxilares ocasionado por afecciones bucales en pacientes que consumen bifosfonatos.

## **1.2 HIPÓTESIS**

**H1:** Los médicos ginecólogos de Quito – Ecuador, no tienen un conocimiento adecuado sobre la vinculación de la ingesta de bifosfonatos como factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares en pacientes con ingesta de bifosfonatos.

**H2:** Los médicos ginecólogos de Quito – Ecuador, en la práctica clínica no tienen como conducta resaltar hallazgos relacionados con la salud bucal en la historia clínica médica, ni delegar en odontólogos especialistas en el área de la cirugía oral y maxilofacial el manejo de la condición bucal de pacientes con ingesta de bifosfonatos.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Remodelado óseo

El remodelado óseo es un proceso que se lleva a cabo durante toda la vida, donde se reabsorbe el hueso viejo y se crea nuevo hueso (Jiao, Xiao, & Graves, 2015; George Schett & Teirelbaum, 2009). Este proceso es regulado por diferentes tipos de células que forman hueso (osteoblastos), regulan la homeostasis ósea (osteocitos), reabsorben hueso (osteoclastos) y afectan la reabsorción y formación ósea (células inmunes innatas y adaptativas). Existen varios procesos patológicos que pueden afectar la remodelación ósea por las cuáles se afecta la formación y reabsorción ósea y han sido demostrados en la osteoporosis postmenopáusica, artritis, enfermedad periodontal y micro gravedad o desuso (Jiao et al., 2015).

Los osteoclastos son células mieloides terminalmente diferenciadas que están adaptadas para eliminar la matriz mineralizada (George Schett & Teirelbaum, 2009). Son hallados en cavitaciones en la superficie ósea que son denominadas lagunas de reabsorción, también conocidas como lagunas de Howship. Los osteoclastos reabsorben hueso mediante la producción de ácido que disuelve el contenido mineral y enzimas que eliminan la matriz orgánica. Los osteoclastos maduros se anclan a través de sitios de unión RGD para crear un microambiente sellado (R. Marx, 2012).

Los osteoblastos son células formadoras de hueso que derivan de células osteoprogenitoras. El factor RUNX2 y otros factores de transcripción controlan la diferenciación de osteoclastos (Graves, Oates, & Garlet, 2011; Jiao et al., 2015; Karsenty, 2008). Durante la formación ósea, una subpoblación de osteoblastos sufre diferenciación terminal y queda sumergida en osteoide, siendo denominados

osteocitos osteoides. Los osteocitos que residen en las lagunas son el tipo celular más numeroso en el hueso maduro y también los más longevos. Poseen procesos dendríticos que interactúan con otros osteocitos y células de la superficie ósea. Los osteocitos responden a respuestas mecánicas. En condiciones de reposo los osteocitos expresan esclerostina, lo que previene la señalización Wnt. La expresión de esclerostina puede verse inhibida por la señalización de la hormona paratiroides para eliminar este inhibidor de la señalización Wnt y permitir la formación de hueso mediada por Wnt. En condiciones basales, los osteocitos secretan factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), el cual inhibe la osteoclastogénesis. No obstante, al ser estimulados los osteoclastos y osteocitos producen factores osteoclastogénicos como factor de crecimiento estimulador de colonias de macrófagos 1 (CSF-1) y RANKL para inducir la remodelación ósea (Graves et al., 2011; Jiao et al., 2015; Karsenty, 2008; George Schett & Teirelbaum, 2009).

Las células inmunes innatas (principalmente neutrófilos polimorfonucleares, monocitos/macrófagos y células dendríticas) y las células inmunes adaptativas (principalmente linfocitos) modulan la reabsorción ósea, particularmente en condiciones inflamatorias. Los neutrófilos polimorfonucleares son leucocitos granulares que predominan en la respuesta inflamatoria aguda inicial. Como otros leucocitos, son reclutados de la vascularidad periférica por factores quimiotácticos, principalmente las quimioquinas. Expresan muchas citoquinas inflamatorias y RANKL ligado a la membrana (Graves et al., 2011). Los macrófagos son producidos por la diferenciación de los monocitos en el tejido. Los monocitos/macrófagos pueden tener un fenotipo inflamatorio o pro-vasculatrización, llamados M1 o M2. Los macrófagos M1 producen citoquinas como la IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y RANKL, mientras que los monocitos/macrófagos M2 producen mediadores antiinflamatorios como la IL-10

y la IL-4 (Graves et al., 2011). Las células inmunes dendríticas tienen origen en la médula ósea y se encuentran en diferentes tejidos. Uno de los primeros encuentros entre las bacterias orales y el sistema inmune ocurre con las células de Langerhans, un subgrupo de células dendríticas encontrado en la superficie de la mucosa y la piel. Activan la respuesta inmune como células presentadoras de antígenos y regulan la homeostasis al modular la respuesta a bacterias orales y autoantígenos. Una vez que detectan un antígeno, las células dendríticas viajan a los nódulos linfáticos y presentan el antígeno para activar los linfocitos.

Las células predominantes en la respuesta inmune adaptativa son los linfocitos B y T. Las células B y T pueden expresar RANKL y otras citoquinas que típicamente promueven la osteoclastogénesis. Las células B expresan TNF- $\alpha$ , IL-6 y RANKL para promover osteoclastogénesis. Las células T se pueden desarrollar a células T ayudantes. Las Th1, Th2 y Th17 modulan la reabsorción ósea. Las células Th1 producen IL-1 y TNF- $\alpha$  que pueden promover la reabsorción ósea. La Th17 produce citoquinas proinflamatorias. Las IL-1 y IL-17 median la formación de osteoclastos a través de la inducción de RANKL (Sato et al., 2006). Subgrupos de linfocitos (Th2) producen citoquinas que son antiinflamatorias, la IL-4 e IL-10. Estas citoquinas reducen la osteoclastogénesis y la severidad de la pérdida ósea (Dinarello, 2007).

## **2.2 Mediadores involucrados en la reabsorción ósea**

Los mediadores juegan un papel importante en la patogénesis del daño óseo. Las citoquinas estimulan el reclutamiento, la formación y la actividad del osteoclasto. Desencadenan la quimiotaxis de los precursores de los osteoclastos, la inducción de genes que llevan a la fusión de estos precursores, la maduración de los osteoclastos y la síntesis de las enzimas de la matriz llevando a la reabsorción ósea.

Entender estos pasos ha llevado al desarrollo de agentes terapéuticos que pueden bloquear esta osteoclastogénesis reduciendo la pérdida ósea (Georg Schett, 2011).

El RANKL y la CSF-1 trabajan cooperativamente y representan una de las vías predominantes que llevan a la formación y actividad del osteoclasto (Takayanagi, 2007). La CSF-1 es crucial para la proliferación y la supervivencia de las células precursoras del osteoclasto, mientras que el RANKL es esencial para la diferenciación del osteoclasto (Takayanagi, 2007). El RANKL es una citoquina que pertenece a la familia TNF. El RANKL es expresado en la superficie de las células estromales de la médula, los monocitos, células T y B activadas, osteocitos y precursores de osteoblastos. Durante la reabsorción ósea fisiológica, estos factores actúan sobre los osteoblastos/osteocitos para regular la expresión de RANKL y osteoprotegerina (OPG).

La CSF-1 es un factor de crecimiento de glicoproteína que regula específicamente la supervivencia, proliferación y la diferenciación de las células del linaje monocito/macrófago a través del receptor de superficie celular selectivamente expresado por estos tipos de células. El CSF-1 es liberado por osteoclastos y células progenitoras de la médula ósea al unirse al receptor c-fms de los preosteoclastos, activando una cascada dentro de la célula que lleva a la proliferación de precursores y a la supervivencia de los osteoclastos. El RANKL estimula la osteoclastogénesis cuando se une al receptor RANK de los precursores de osteoclastos para activar el NF- $\kappa$ B y otras vías de señalización. Esta unión promueve la formación, activación y supervivencia del osteoclasto, induciendo la actividad del osteoclasto y la reabsorción ósea (fig. 1)

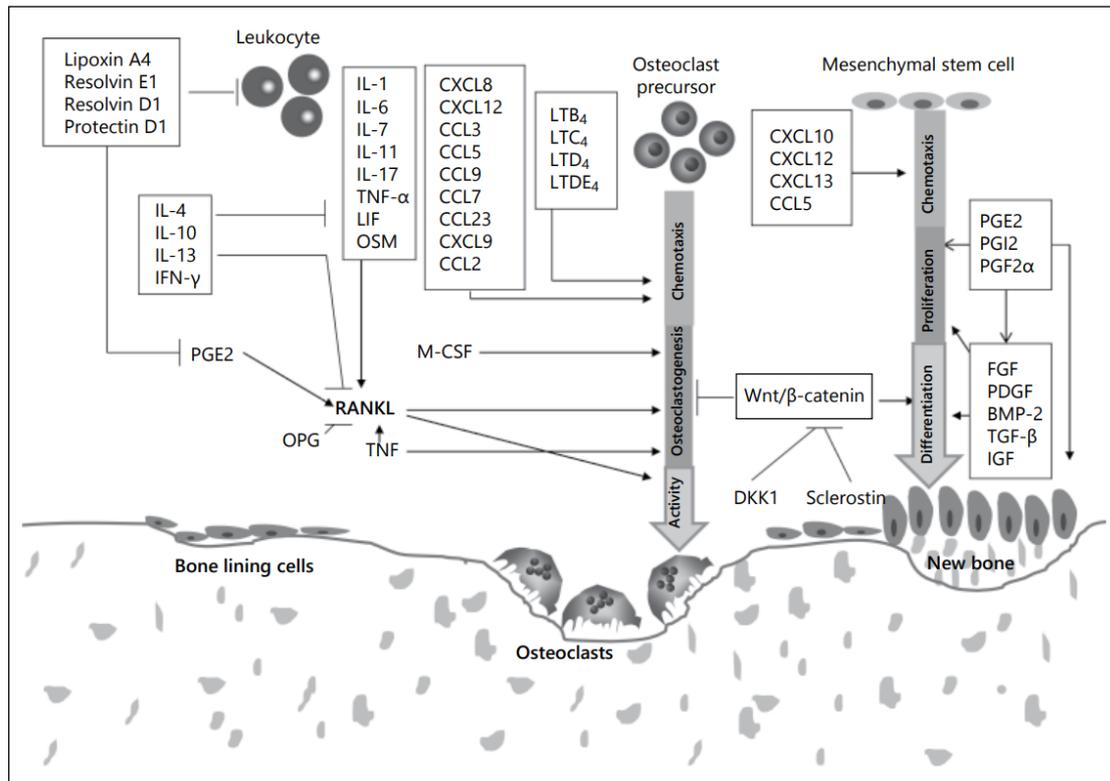


Figura 1. Estimulación de la osteoclastogénesis, reabsorción y formación ósea. El RANKL, CSF-1 y TNF estimulan directamente la formación de osteoclastos, mientras que otras citoquinas y mediadores lipídicos como las prostaglandinas o los leucotrienos estimulan indirectamente la osteoclastogénesis por medio del RANKL, CSF-1 y TNF- $\alpha$ . Las quimioquinas afectan la reabsorción al estimular el reclutamiento de los precursores de osteoclastos. Las quimioquinas como la CXCL10, CXCL12, CXCL13 y CCL5, pueden afectar la formación ósea por medio de los precursores de osteoblastos u osteoblastos. La señalización Wnt, los factores de crecimiento como el TGF, PDGF, BMP-2, TGF- $\beta$  e IGF juegan un papel importante en la osteogénesis al estimular la proliferación de células stem mesenquimales/precuroras de osteoblastos e induciendo la diferenciación de osteoblastos o síntesis de matriz ósea (Xiao, Wang, Pacios, Li, & Graves, 2015).

La OPG es un receptor de citoquina soluble que pertenece a la familia TNF (Belibasakis & Bostanci, 2012). Es producido por osteoblastos, fibroblastos y muchos otros tipos de células. La OPG se une al RANKL previniendo que el RANKL se una al RANK. Así funciona como un inhibidor del RANKL (Simonet et al., 1997). La relación entre la expresión de RANKL/OPG determinar en gran parte la formación y actividad de los osteoclastos (Graves et al., 2011).

Una cantidad de citoquinas proinflamatorias estimulan la reabsorción ósea (Graves et al., 2011). La mayoría logra esto estimulando la producción de RANKL.

Algunas, como el TNF- $\alpha$  pueden inducir al RANKL y también estimulan la formación de osteoclastos directamente, independientemente al RANKL (Fig. 1). El TNF- $\alpha$  es producido principalmente por macrófagos activados, pero también por otros tipos celulares como células T activadas, leucocitos polimorfonucleares, células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos y células del revestimiento óseo, incluidos los osteoblastos. El TNF- $\alpha$  induce la producción de citoquinas osteoclastogénicas. La TNF también inhibe la función formadora de hueso de los osteoblastos. Estudios han demostrado que el TNF- $\alpha$  inhibe la diferenciación de nuevos osteoblastos a partir de células precursoras. La regulación de RUNX2 por el TNF puede disminuir el reclutamiento de precursores de osteoblastos (Karmakar, Kay, & Gravallesse, 2010). La IL-1, que está codificada por dos genes separados, IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , es una potente citocina que reabsorbe los huesos producida por varios tipos de células como los monocitos, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, fibroblastos (ligamento gingival y periodontal), células epiteliales, células endoteliales y osteoblastos.

Ambas isoformas de IL-1 estimulan la producción de otras citoquinas y prostaglandinas y pueden inducir la expresión RANKL, así como la producción de enzimas degradativas. Sin embargo, no induce directamente la osteoclastogénesis (Nagai, Safety, Chemical, Limited, & Industries, 1995).

Las quimioquinas son citoquinas quimiotácticas que estimulan el reclutamiento de leucocitos y son producidas por una amplia variedad de células incluyendo las células epiteliales, las endoteliales y muchos diferentes subgrupos de leucocitos de la respuesta inmune innata y adaptativa, fibroblastos o células del revestimiento óseo (Karsenty, 2008). Algunas citoquinas reclutan células precursoras de osteoclastos como la CCL2, CCL5, CXCL8, CCL9, CCL7, CCL23,

CXCL12 y CXL9 (Karsenty, 2008; Szekanecz, Koch, & Tak, 2011; Szekanecz & Vegvari, 2010).

Las prostaglandinas y los leucotrienos son mediadores de base lípida derivados de los ácidos grasos que se producen por diferentes tipos de células como los macrófagos, fibroblastos y células del epitelio gingival (Båge et al., 2011). Las PGEs, como la PGE2, la prostaciclina y la prostaglandina F2 $\alpha$  estimulan la formación de osteoclastos a través de RANKL y tienen un efecto directo en la formación de osteoclastos, también estimulan la formación ósea. Se ha relacionado la prostaglandina E2 con la estimulación del factor de crecimiento insulínico 1, lo que promueve la síntesis de colágeno por osteoblastos, potenciando la formación ósea (Minamizaki, Yoshiko, Kozai, Aubin, & Maeda, 2009). Los leucotrienos son otro tipo de mediadores lípidos inflamatorios y estimulan la quimiotaxis de los leucocitos y la generación de superóxidos en los neutrófilos. Los leucotrienos mejoran la formación y activación de los osteoclastos por medio de un mecanismo independiente al RANKL. El LTB4 puede suprimir la formación ósea al inhibir la proliferación de precursores osteoblásticos primarios y reduciendo la capacidad de diferenciación de los mismos (Jiang, Lv, Lin, Jiang, & Chen, 2005).

Las metaloproteinasas de matriz (MPMs) son proteasas producidas por diferentes tipos de células como los macrófagos y los fibroblastos (Manicone & McGuire, 2008). Los mediadores de la inflamación inducen la producción de MPM de un número de tipos celulares como fibroblastos y polimorfonucleares. Estas moléculas degradan proteínas de la matriz extracelular tras la descalcificación por producción de ácido. Además, las MPMs activan citoquinas al penetrar el dominio N-terminal.

## 2.3 OSTEONECROSIS. GENERALIDADES

### 2.3.1 Definición

Se define la osteonecrosis como la muerte de un segmento de hueso que resulta en colapso arquitectural, dolor, y pérdida de función debido a la disminución de la irrigación sanguínea (Cervera, Rodríguez-Pintó, Espinosa, & Reverter, 2016). La osteonecrosis maxilar puede ser causada por radioterapia de la cabeza y el cuello, terapia crónica con corticoesteroides, infección por el virus herpes zoster en pacientes inmunocomprometidos, medicaciones antiangiogénicos, infecciones no controladas y trauma mayor (Guarneri et al., 2010)(Almazrooa & Woo, 2009). (Figura 2)

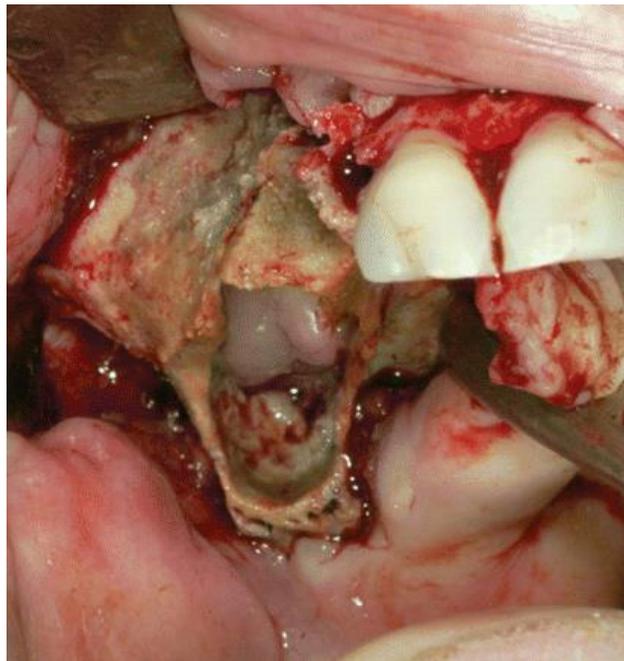


Figura 2. Extensa osteonecrosis del maxilar derecho en una paciente de 57 años con cáncer de seno metastásico quien era tratada con zolendronato intravenoso por 4 años y fue sometida a extracción del segundo premolar superior derecho hace 2 años. (Eckardt, Lemound, Lindhorst, Rana, & Gellrich, 2011)

Entre 1858 y 1906 hubo una epidemia de osteonecrosis mandibular llamada “fosfonecrosis de la mandíbula” entre trabajadores de fábricas de fósforos quienes

inhalaban vapores de fósforo amarillo (Figura 3). Marx señala que el fósforo amarillo puede reaccionar en el cuerpo humano con H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub> y amino ácidos, como la lisina; formando un compuesto de bifosfonatos parecido a Alendronato y Pamidronato (R. E. Marx, 2003). En el 2012 Reid y Cornish revisaron 2408 casos de OMAB y reportaron que la incidencia tras la administración de BFs IV en pacientes con cáncer fue de 89% mientras que el restante 11% se dio en pacientes con ingesta oral (Reid & Cornish, 2012).



Figura 3. Trabajador de fábrica de cerillos con fosfonecrosis de la mandíbula (R. E. Marx, 2007)

La primera serie de casos de OMAB fue presentada en el 2003 y fue seguida por cientos de reportes, dando a conocer esta potencial complicación (Bagan et al., 2016; R. E. Marx et al., 2005). La definición de osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos (OMAB) ha evolucionado con el tiempo. El concepto inicial del 2006 lo define como un área de hueso expuesto que persiste por más de 6

semanas en el área mandibular (Mehta & Chwistek, 2008). Para el 2008 se modifica y dice que se habla de OMAB si cada una de las siguientes características están presentes: consumo previo o actual de bifosfonatos, hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial que ha persistido más de 8 semanas y no presentar historia de radioterapia a los maxilares (Aaoms, 2007). También en el 2007 se añade la diferenciación entre un caso confirmado y uno en estudio, siendo el primero caracterizado por la presencia de un área de hueso expuesto en el área maxilofacial que no cicatriza en más de 8 semanas, en pacientes con historia de consumo de bifosfonatos y que no han sido sometidos a radioterapia en la región craneofacial; mientras que un caso en estudio será en el que se presente una zona ósea expuesta por menos de 8 semanas, en pacientes con historia de consumo de bifosfonatos y que no han sido sometidos a radioterapia en la región craneofacial (Khosla et al., 2007).

En el 2009 se modifica el concepto previo, eliminando la necrosis del hueso como condición y limitándose a su exposición en la región maxilofacial y se utiliza el término OMAB (Ruggiero et al., 2009). En el 2011 se adopta la definición y el criterio diagnóstico de la OMAB dado por la AAOMS en 2009 pero se extiende el criterio para englobar todos los casos asociados con agentes antiresorptivos, no solo los bifosfonatos (Hellstein et al., 2011). En el 2014 se actualiza la definición para incluir otros medicamentos antiresorptivos de hueso y antiangiogénicos (Ruggiero et al., 2014).

Se estima la incidencia de la OMAB en 0.7 por cada 100,000 pacientes por año. Los factores de riesgo para el desarrollo de OMAB son procedimientos dentales invasivos y enfermedad dental preexistente, cáncer, terapia anticancerígena,

inmunosupresión severa, bifosfonatos intravenosos, larga terapia con bifosfonatos, glucocorticoides y fumar (Diab, Watts, & Miller, 2013).

### **2.3.2 Patofisiología de la Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a**

#### **Bifosfonatos**

Aunque ya se conoce de la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos, su patofisiología aun no es completamente conocida (R. E. Marx, 2003; Ruggiero, Mehrotra, Rosenberg, & Engroff, 2004). Existe gran debate sobre el mecanismo patofisiológico de la OMAB (Allen & Burr, 2009; Landesberg et al., 2011; Reid, Bolland, & Grey, 2007; Yamashita & McCauley, 2012). Algunas de las hipótesis propuestas para explicar la localización exclusiva de la osteonecrosis de los maxilares incluyen el remodelado óseo o la sobre supresión de la reabsorción ósea, la inhibición de la angiogénesis, el microtrauma constante, la supresión de la inmunidad innata o adquirida, deficiencia de vitamina D, toxicidad por bifosfonatos del tejido blando e inflamación o infección (Bamias et al., 2005; Bi et al., 2010; Hokugo et al., 2010; Mehrotra & Ruggiero, 2006; Mortensen, Lawson, & Montazem, 2007; Reid et al., 2007; Ruggiero, Fantasia, & Carlson, 2006; Sonis, Watkins, Lyng, Lerman, & Anderson, 2009).

#### **2.3.2.1 Inhibición de la reabsorción y remodelación ósea osteoclástica**

Los bifosfonatos inhiben la diferenciación y función del osteoclasto, aumentan su apoptosis, llevando así a una disminución en la remodelación y reabsorción ósea (Baron, Ferrari, & Russell, 2011; R. G. G. Russell, Watts, Ebetino, & Rogers, 2008). La diferenciación y función de los osteoclastos juegan un papel vital en la remodelación y curación ósea en todos los sitios del esqueleto, pero la osteonecrosis de los maxilares ocurre principalmente en el hueso alveolar del

maxilar y la mandíbula (Aghaloo et al., 2011). El ritmo de remodelación más alto del hueso del maxilar y la mandíbula puede explicar la predisposición diferencial de la osteonecrosis de los maxilares en comparación con otros huesos del esqueleto axial o apendicular. El papel central de la inhibición de la remodelación ósea es corroborado por la incidencia similar de osteonecrosis de los maxilares con otros medicamentos antiresorptivos como el denosumab (Lipton et al., 2012; Sinnigen et al., 2012).

### **2.3.2.2 Inflamación/Infección**

Factores de riesgo locales y sistémicos han sido implicados en la patogénesis de la OMAB, donde varios estudios en humanos han implicado la enfermedad dental o la infección bacteriana (Hoff et al., 2008). Aunque se realizaron extracciones dentales en la mayoría de los casos de OMAB inicialmente reportados, estos dientes generalmente tenían lesiones periodontales o periapicales (R. E. Marx et al., 2005). Se han desarrollado varios estudios en animales para demostrar que la inflamación y la infección bacteriana junto con los bifosfonatos sistémicos son suficientes para inducir OMAB (Aghaloo et al., 2011; Pía López-Jornet et al., 2011).

La inflamación o la infección han sido considerados componentes importantes de la OMAB desde hace algún tiempo. Estudios iniciales identificaron bacterias, especialmente Actinomicetes, en muestras de biopsias de hueso necrótico de pacientes con OMAB (Hansen, Kunkel, Weber, & James Kirkpatrick, 2006).

### **2.3.2.3 Inhibición de la Angiogénesis**

La angiogénesis es un proceso que involucra el crecimiento, migración y la diferenciación de células endoteliales para formar nuevos vasos sanguíneos. La

angiogénesis beneficia el crecimiento y la invasión tumoral a los vasos, resultando en metástasis ósea. La angiogénesis requiere de la vinculación de moléculas señalizadoras como el factor de crecimiento endotelial vascular a receptores de las células endoteliales. La señalización promueve el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.

La osteonecrosis clásicamente es considerada una interrupción del suministro vascular o necrosis avascular, por lo tanto, no es sorprendente que la inhibición de angiogénesis es una de las principales hipótesis para el desarrollo de la OMAB (Allen & Burr, 2009; Yamashita & McCauley, 2012). Pruebas in vitro demuestran reducción de la angiogénesis en respuesta al zolendronato (Bezzi, Hasmim, Bieler, Dormond, & Rüegg, 2003).

#### **2.3.2.4 Otras hipótesis**

##### **Toxicidad de los tejidos blandos**

Aunque los BFs principalmente atacan el osteoclasto y se unen a la hidroxiapatita en el hueso, ha sido reportada toxicidad de los tejidos blandos (Lin, 1996; Reid et al., 2007). Se ha registrado que múltiples tipos celulares sufren de aumento de apoptosis o disminución de proliferación en contacto con BFs (Montague et al., 2004). Ya que los bifosfonatos son excretados renalmente tras solo pocas horas en circulación, su concentración en tejidos fuera del hueso es mínima (Lin, 1996).

##### **Disfunción inmune innata o adquirida**

El primer modelo animal no pudo inducir consistentemente OMAB a menos que los BFs fueran combinados con esteroides en defectos post extracción (Sonis et al., 2009). Desde entonces muchos otros estudios han mostrado ulceraciones

mucosas, retardo en la cicatrización, hueso expuesto y necrosis histológica e inflamación tras la administración de BFs y quimioterapia en roedores sometidos a extracciones (Bi et al., 2010; Kikuri et al., 2010; Pia López-Jornet, Camacho-Alonso, Molina-Miñano, & Gomez-Garcia, 2010).

### **2.3.3 Factores de riesgo para la OMAB**

#### **2.3.3.1 Factores de riesgo relacionados con medicación**

Al interpretar la frecuencia estimada de OMAB se deben considerar las indicaciones terapéuticas. Las indicaciones terapéuticas se agrupan en dos categorías: osteoporosis/osteopenia o malignidad. La frecuencia de la enfermedad se reportara como incidencia (número de casos por muestra [o población] por unidad de tiempo) o prevalencia (número de casos en la misma muestra [o población] reportado como porcentaje) (Ruggiero et al., 2014).

##### **2.3.3.1.1 Riesgo de osteonecrosis entre pacientes con cáncer**

Para medir el riesgo de osteonecrosis de los maxilares (OM) entre pacientes expuestos a la medicación debemos conocer el riesgo de OM entre pacientes no expuestos a la medicación. El riesgo de OM en pacientes con cáncer involucrados en pruebas clínicas que reciben placebo va de 0% a 0.019% (0-1.9 casos por cada 10.000 pacientes con cáncer) (R. Coleman et al., 2011; Qi, Tang, He, Yao, & Shen, 2014).

Entre pacientes expuestos a zolendronato, la incidencia acumulativa de OMAB se encuentra entre 0.7% y 6.7% (R. Coleman et al., 2011). Cuando se limita la información a la brindada por estudios con evidencia nivel 1 el riesgo de OMAB en sujetos expuestos a zolendronato es de 1% (Mauri et al., 2009; Scagliotti et al., 2012). El riesgo de OM en pacientes con cáncer expuestos a zolendronato es 50-

100 veces mayor que en pacientes con cáncer tratados con placebo (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2014)

### **2.3.3.1.2 Riesgo de OMAB entre pacientes con osteoporosis**

La mayoría de los odontólogos y cirujanos maxilofaciales ven pacientes en su práctica que han sido expuestos a bifosfonatos para el manejo de osteoporosis. Un estudio federal reciente estimó que la prevalencia de exposición a BFs en EEUU era de 7 por cada 100 personas para el tratamiento de osteoporosis (Morrato & Ling, 2012).

#### **2.3.3.1.2.1 Riesgo de OM en pacientes con osteoporosis expuestos a BFs orales**

En un estudio de más de 13,000 miembros de Kaiser Permanente, la prevalencia de OMAB en pacientes con terapia oral con bifosfonatos de larga data se reportó en 0.1% (10 casos por cada 10,000) y aumento a 0.21% (21 casos por cada 10,000) entre pacientes con exposición mayor a 4 años (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2014). Felsenberg y Hoffmeister reportaron una prevalencia de OMAB entre pacientes tratados con bifosfonatos para osteoporosis de 0.00038% (menos de un caso por cada 100,000 expuestos), basándose en 3 casos reportados al Registro Central Alemán para la Necrosis de los Maxilares (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2014). En un reporte más reciente Malden et al, notaron una incidencia de 0.004% (0.4 casos por cada 10,000 pacientes por año de exposición a alendronato) a partir de 11 casos de OMAB reportados en una población de 90,000 personas en el sureste de Escocia (Malden & Lopes, 2012).

### **2.3.3.1.2.1 Riesgo de OMAB en pacientes osteoporóticos expuestos a BFs intravenosos**

Estudios que analizaron pacientes con osteoporosis expuestos a zolendronato anual por 3 años reportaron una incidencia de 0.017% (1.7 casos por cada 10,000 pacientes) (Grbic et al., 2010). Cabe recalcar que la incidencia de osteonecrosis maxilar en pacientes osteoporóticos recibiendo placebo es de 0% a 0.02% (Grbic et al., 2010). La incidencia de OM entre pacientes tratados con zolendronato se aproxima al riesgo de ON de pacientes en grupos de placebo.

### **2.3.3.2 Duración de la terapia como factor de riesgo para el desarrollo de OMAB**

La duración de la terapia con BFs continúa siendo un factor de riesgo para el desarrollo de OMAB. Entre pacientes con cáncer expuestos a zolendronato la incidencia de ON fue de 0.6% el primer año, 0.9% el segundo año y 1.3% a los 3 años (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2014). En un estudio por Saad et al, los investigadores combinaron 3 estudios fase 3 ciegos y encontraron resultados similares (Saad et al., 2012).

### **2.3.3.3 Factores locales de riesgo para el desarrollo de OMAB**

#### **2.3.3.3.1 Tratamiento operatorio**

La cirugía dentoalveolar es considerada un factor de riesgo mayor para el desarrollo de OMAB. Varios estudios reportan que entre pacientes con OMAB, la extracción dental es un factor predisponente común donde 52% a 61% de los pacientes reportan la extracción dental como evento precipitante (Fehm et al., 2009; Saad et al., 2012; Vahtsevanos et al., 2009). En un estudio de control de casos entre pacientes con cáncer expuestos a zolendronato, al extracción dental se asoció

con un riesgo 16 veces mayor para el desarrollo de OMAB (Kyrgidis, Vahtsevanos, Koloutsos, & Andreadis, 2016). En un estudio cohorte longitudinal con una muestra de pacientes con cáncer expuestos a BFs intravenosos, la extracción dental fue asociada con un riesgo aumentado 33 veces para el desarrollo de OMAB (Vahtsevanos et al., 2009).

#### **2.3.3.3.2 Factores anatómicos**

Limitada información nueva sobre los factores de riesgo para la OMAB indica que es más probable su aparición en la mandíbula (73%) que en el maxilar (22.5%) pero puede aparecer en ambos (4.5%) (Saad et al., 2012). El uso de prótesis totales se asoció con un aumento de prevalencia de OMAB en pacientes con cáncer expuestos a zolendronato (Kyrgidis et al., 2016). En un estudio por Vahtsevanos et al., una muestra de 1621 pacientes con cáncer tratado con zolendronato, ibandronato o pamidronato presentaron 2 veces más riesgo de OMAB en portadores de prótesis totales (Vahtsevanos et al., 2009).

#### **2.3.3.3.3 Enfermedad oral concomitante**

La preexistencia de enfermedad dental inflamatoria como la enfermedad periodontal o patología periapical es un factor de riesgo bien reconocido (Yamazaki et al., 2012). Entre pacientes con cáncer con OMAB la preexistencia de enfermedad inflamatoria dental fue un factor de riesgo en el 50% de los casos (Saad et al., 2012).

#### **2.3.4 Estrategias para el Manejo de Pacientes Tratados con Bifosfonatos**

En los pacientes bajo un reciente tratamiento con bifosfonatos orales o intravenosos, es fundamental enseñar el manejo de estrategias de prevención para la osteonecrosis, aunque está establecido que el riesgo es bajo este aumentara

paulatinamente durante los años de tratamiento, dependiendo del tiempo de exposición y la toxicidad asociada a la dosis, por lo tanto, se debe realizar una valoración y diagnóstico integral. Es prioritario lograr que tenga un adecuado control y remoción de Placa bacteriana, y establecer un protocolo preventivo de lesiones cariosas y periodontales eliminar lesiones cariosas presentes a través de procedimientos restauradores conservadores, e identificar dientes con mal pronóstico, los cuales debieran ser extraídos antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos (Prado & Carrasco, 2011).

El tratamiento de los pacientes que reciben bifosfonatos por vía oral o intravenosa es principalmente de carácter preventivo. Los odontólogos han de ponerse en contacto con el médico del paciente para averiguar la causa por la que toma los bifosfonatos, el tipo que toma y la duración esperada del tratamiento. Se recomienda que los odontólogos sigan las pautas existentes para la consulta dental en cuanto a la prevención de complicaciones orales del tratamiento del cáncer (quimioterapia, radioterapia) (Epstein et al., 2012).

La eliminación de todas las zonas de infección potencial debe ser el objetivo principal de esta consulta. Ha de realizarse una odontología restauradora para eliminar caries y restauraciones defectuosas. Las coronas y las prótesis fijas más extensas pueden no ser adecuadas para algunos pacientes. Deben evaluarse el ajuste, la estabilidad y la oclusión de las prótesis y han de realizarse los ajustes necesarios. Siempre que sea posible ha de evitarse realizar extracciones. El objetivo del tratamiento debe ser alcanzar un buen estado de salud oral para prevenir la necesidad de procedimientos dentales invasivos en el futuro. Han de realizarse profilaxis y darse instrucciones de higiene oral. El paciente también debería ser

informado acerca de la Osteonecrosis Mandibular por Bifosfonatos y advertido de las señales tempranas del desarrollo de este cuadro. (Dental & Council, 2006)

#### **2.3.4.1 TRATAMIENTO CON IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES CON INGESTA DE BIFOSFONATOS**

En años recientes se han reportado numerosos casos de osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos administrados tanto por vía oral o venosa. La mayoría de estos casos estaban relacionados con bifosfonatos administrados por vía intravenosa. En su estudio ellos identificaron 1319 pacientes femeninos mayores a 40 años que habían recibido implantes dentales entre 1996 y 2006. De estos pacientes 115 habían tomado bifosfonatos orales y ninguno por vía intravenosa. Se pidió a estos pacientes que volvieran a la clínica para un seguimiento. De los 72 pacientes que acudieron a una valoración clínica y radiográfica ninguno presentó osteonecrosis de la mandíbula. Según este estudio el grado de éxito entre pacientes con consumo de bifosfonato oral y la población en general es igual. (Grant, Amenedo, Freeman, & Kraut, 2008)

Según Bell y col. (2008), en su estudio retrospectivo sobre si los pacientes con ingesta de bifosfonatos orales están en mayor riesgo de perder el implante e injerto, concluyeron que de los 42 pacientes estudiados (101 implantes) solo se presentaron 5 fracasos, dando una tasa de éxito de 95%, lo que es similar al promedio reportado por el mismo operador de 96,5%. Ninguno de los pacientes presentó signos de osteonecrosis mandibular. De los 5 implantes perdidos el 60% estaba en el maxilar posterior y 1 estaba colocado en un paciente fumador. Los datos son consistentes con un mayor riesgo de fracaso del implante en el maxilar posterior y en pacientes fumadores. Por lo tanto, se concluyó que los pacientes con

ingesta de bifosfonatos orales no presentan mayor complicación a la cirugía de implantes que otro paciente. (Bell & Bell, 2008)

Goss y col (2010), en su estudio sobre la naturaleza y frecuencia de la osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos en pacientes con implantes dentales, trataron de determinar el número de casos de fracaso de implantes relacionados con bifosfonatos en el sur de Australia. Para esto consultaron a todos los odontólogos y especialistas que colocan implantes dentales en el sur de Australia. Se les pidió que brindaran información sobre la cantidad total de implantes colocados entre 1997 y el 2007. De allí se identificaron los casos de fracaso del implante debido a bifosfonatos. Aproximadamente 28000 implantes fueron colocados en 16000 pacientes. Se identificaron 7 casos de fracaso de implantes debido a la ingesta de bifosfonatos, donde 3 nunca se integraron y 4 perdieron integración después de la ingesta de bifosfonatos orales. Concluyeron que, en pacientes con consumos de bifosfonatos orales, se puede esperar que el mismo no integre o pierda integración en menos de 1% de los casos. (Goss, Bartold, Sambrook, & Hawker, 2010)

López y col. (2013) realizan un seguimiento de 9 pacientes con consumo de bifosfonatos orales (alendronato, ibandronato y risendronato) a quienes se le colocaron implantes dentales y presentaron osteonecrosis mandibular/maxilar. Estos pacientes tenían en conjunto un total de 57 implantes dentales (28 maxilar y 29 mandíbula). En todos los pacientes se presentaron lesiones características de necrosis mandibular relacionada con bifosfonatos, siendo más común en la región mandibular, particularmente en área de molares y premolares. (López-Cedrún et al., 2013)

En el libro Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws se especula que la osteonecrosis asociada a bifosfonatos no se presenta en la variante libre de nitrógeno de esta droga. Alega que en sus estudios solo ha conseguido un reporte que vincula el Etidronato Disodio (Bifosfonato oral sin nitrógeno) con la pérdida de implantes relacionada a bifosfonatos. (R. E. Marx, 2008)

#### **2.3.4.2 CIRUGÍA ORAL EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS**

En lo concerniente a los pacientes que reciben tratamiento con BFs para el tratamiento de osteoporosis, el consenso general es la interrupción de la terapia con BFs antes de la realización de extracciones dentales u otros procedimientos que acarreen lesiones óseas (A. A. Khan et al., 2008; Yoneda et al., 2010), mientras que otros no recomiendan la interrupción de la medicación. (Hellstein et al., 2011)

En relación a los pacientes oncológicos que reciben terapia mensual con BFs, algunos recomiendan un “drug holiday” antes de la extracción u otros procedimientos que causen injurias al hueso (Epstein et al., 2012; Terpos et al., 2009), mientras que otros no recomiendan la interrupción de la terapia en dichos pacientes.

El consenso general es que se puede realizar cirugía oral con seguridad en paciente que han tomado BFs por menos de 3 años y no presentan otros factores de riesgo. (Aparecida Cariolatto et al., 2018)

## **2.4 BIFOSFONATOS**

### **2.4.1 GENERALIDADES**

Los bifosfonatos (BF) fueron sintetizados por primera vez hace más de un siglo para el uso industrial como inhibidores de la corrosión, por su habilidad de inhibir el crecimiento de depósitos de calcio (R. Graham G. Russell, 2011). Fue hasta finales de los 1960s que se apreció a los BFs como moduladores importantes del metabolismo del hueso y el calcio (Fleisch, Russell, & Straumann, 1966).

Los BFs ahora son utilizados a lo largo de la vida de los pacientes para limitar la reabsorción esquelética mediada por osteoclastos y para tratar una variedad de condiciones, incluyendo desordenes esqueléticos hereditarios, osteoporosis, hipercalcemia maligna, y cáncer metastásico de hueso.

El descubrimiento de la relación entre el uso de BFs y los bajos ritmos de recambio resultantes en fracturas, osteonecrosis maxilar y problemas renales ha generado un nuevo escrutinio a esta droga tan ampliamente usada (Drake & Cremers, 2010).

Los bifosfonatos son definidos como cualquiera de un grupo de compuestos con contenido de fosforo que son estructuralmente similares al pirofosfato, pero tienen mejor estabilidad a la hidrolisis enzimática y química y tienen afinidad por sitios de mineralización osteoide. Son empleados como sales de sodio para inhibir la reabsorción ósea (Miller-Keane, 2003).

Los bifosfonatos pertenecen a un grupo de drogas empleadas para el tratamiento de diferentes problemas médicos. El uso de los bifosfonatos ha tenido auge en los últimos años gracias al descubrimiento de nuevas aplicaciones.

Actualmente sus aplicaciones principales son para el tratamiento del mieloma múltiple, prevención de lesiones óseas metastásicas, enfermedad de Paget y osteoporosis. Estos medicamentos presentan un periodo de retención en hueso superior a los 10 años (Castellanos, 2015).

Los bifosfonatos tienen gran afinidad por el hueso, y se orientan especialmente a superficies óseas que experimentan remodelado constante. Debido a esto, se les utiliza extensamente en cuadros caracterizados por resorción mediada por osteoclastos, enfermedad de Paget, osteólisis vinculada a un cáncer, neoplasia de mamas y próstata e hipercalcemia. Datos recientes sugieren que los bifosfonatos de segunda y tercera generaciones también pueden ser antineoplásicos eficaces (Goodman, Hardman, Limbird, & Gilman, 2001).

#### **2.4.2 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS BIFOSFONATOS**

Estudios realizados en 1960 demostraron que el pirofosfato inorgánico, generado como un producto secundario de muchas reacciones enzimáticas, puede inhibir la calcificación al unirse a los cristales de hidroxapatita; esta observación dio a entender que la calcificación esquelética puede modularse si se maneja los niveles de pirofosfato (Fleisch et al., 1966). Al ser análogos estructurales del pirofosfato, los BFs fueron el foco de la investigación para determinar su habilidad para afectar la formación de cristales de hidroxapatita. en una serie observaciones publicadas hace más de 40 años, Fleisch y colegas demostraron que, como el pirofosfato inorgánico, los BFs son capaces de inhibir la disolución de la hidroxapatita. Además, se encontró que los bifosfonatos inhiben la degradación de la hidroxapatita y así suprimen la reabsorción ósea (R. G.G. Russell et al., 1970).

Químicamente los bifosfonatos tienen tres importantes entidades, la base P-C-P y las cadenas laterales R1 y R2. La base P-C-P es responsable de la gran afinidad del BF a la hidroxiapatita y permite múltiples variaciones en la estructura basándose en la sustitución de la posición de las cadenas R1 y R2 en el átomo de carbono. (Figura 4)

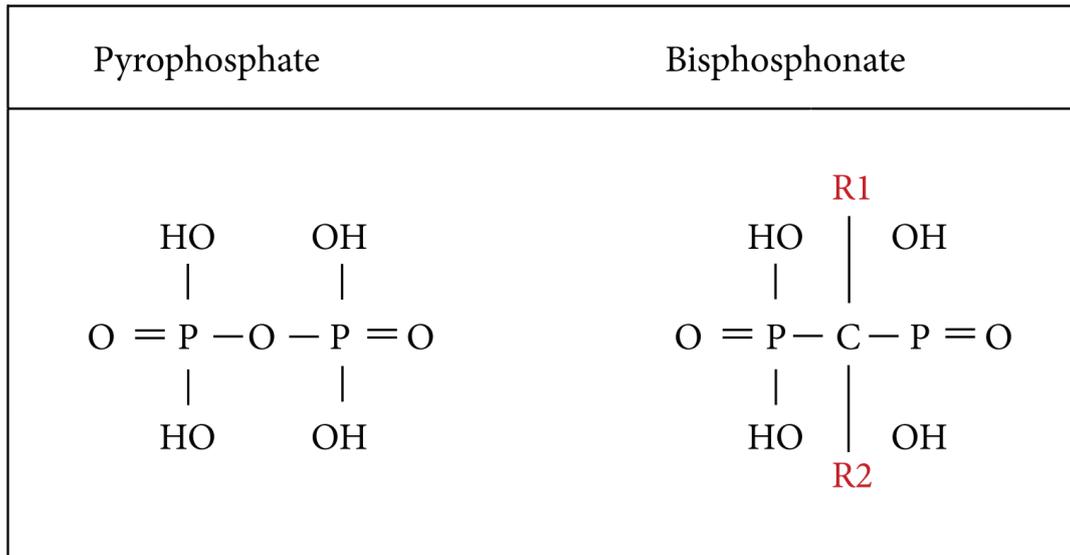


Figura 4. Estructura química del pirofosfato y del bifosfonato. R1 y R2 representan las cadenas laterales del bifosfonato.

(Rasmusson & Abtahi, 2014)

Los bifosfonatos tienen dos subdivisiones químicas, las cuales presentan diferentes mecanismos de acción sobre los osteoclastos basados en la presencia o ausencia de nitrógeno en la cadena lateral en el grupo pirofosfato (cadena R2). Los bifosfonatos nitrogenados son absorbidos deficientemente por el tracto gastrointestinal en comparación con los no nitrogenados. Por esta razón los BFs nitrogenados son generalmente preparados para administración IV (R. G. G. Russell et al., 2008).

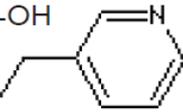
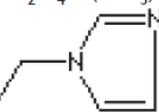
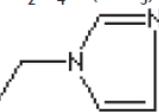
Bisphosphonates	Side Chains R1, R2	Relative Potency
Etidronate	R1 = -OH R2 = -CH <sub>3</sub>	1
Clodronate	R1 = -Cl R2 = -Cl	10
Pamidronate	R1 = -OH R2 = -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	100
Alendronate	R1 = -OH R2 = -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	500
Risedronate	R1 = -OH R2 = 	1000
Ibandronate	R1 = -OH R2 = -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	10000
Zoledronate	R1 =  R2 = 	100000

Figura 5. Cadenas laterales y potencia relativa de distintos bifosfonatos.

Aunque los bifosfonatos son análogos estructurales de los pirofosfonatos, carecen de la unión fosfodiéster que causa que los pirofosfonatos sean tan susceptibles a hidrólisis. Todos los BFs contienen un átomo de carbono central unido directamente a dos de fosforo, lo que explica su estabilidad química en relación con el pirofosfato. Ambos fosfonatos son esenciales para la unión del BF a los cristales de hidroxiapatita en el hueso y para la inhibición osteoclástica (R. G. G. Russell et al., 2008). Los bifosfonatos son caracterizados por las dos cadenas laterales (denominadas R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>) unidos al carbono central. Para la amplia mayoría de los bifosfonatos en uso clínico actual, el R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo (Figura 5). Colectivamente, los grupos fosfonato e hidroxilo establecen una interacción terciaria en lugar de binaria entre la droga y la hidroxiapatita, lo que es reflejado en la afinidad específica a la matriz del hueso. La cadena R<sub>2</sub> es el determinante principal de la potencia en la inhibición osteoclástica. Como se muestra en la tabla 1, una

cadena lateral R<sub>2</sub> nitrogenada puede aumentar la potencia anti reabsortiva hasta 10000 veces en relación con un bifosfonato no nitrogenado (Dunford et al., 2001).

### **2.4.3 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE LOS BIFOSFONATOS**

Los bifosfonatos tienen una gran afinidad por el hueso, y por razones prácticas, el hueso es el único tejido que absorbe los bifosfonatos. Esta absorción tisular selectiva se debe a dos propiedades distintivas: (1) la afinidad a los cristales de hidroxiapatita que son expuestos por la reabsorción ósea osteoclástica, y (2) por la absorción llevada a cabo por los osteoclastos y la inhibición de la reabsorción ósea (Bauss & Russell, 2004).

Con respecto a los mecanismos para reducir la reabsorción, existen dos estructuras moleculares diferentes a ser consideradas: los bifosfonatos no-amino (etidronato y clodronato), y los aminobifosfonatos (alendronato, risendronato, ibandronato, pamidronato y zolendronato). Los bifosfonatos no amino tienen efectos fisicoquímicos similares pero los efectos celulares son diferentes que los de los aminobifosfonatos. Los bifosfonatos no amino rompen la vía metabólica del ATP en los osteoclastos y causa su apoptosis, mientras que los aminobifosfonatos inhiben la enzima farnesil pirofosfato sintetasa (FPS). La inhibición de la FPS causa una reducción en la producción de proteínas intracelulares específicas necesarias para la función y la supervivencia del osteoclasto (Dunford, Rogers, Ebetino, Phipps, & Coxon, 2006).

#### **2.4.3.1 ABSORCIÓN**

Actualmente los bifosfonatos son de administración oral o intravenosa. Los bifosfonatos orales son absorbidos a través de todo el tracto gastrointestinal por transporte paracelular con mejor absorción en los segmentos del tracto con mayor

área de superficie (Porras, Holland, & Gertz, 1999). El grado de absorción de los bifosfonatos es muy bajo. Los bifosfonatos nitrogenados más empleados (alendronato, risendronato e ibandronato) tienen un grado de absorción de aproximadamente 0.77%, mientras que los no nitrogenados tienen una absorción levemente mejor de 2-2.5% (S. C L M Cremers, Pillai, & Papapoulos, 2005). Se han realizado varias formulaciones para mejorar la baja biodisponibilidad de los bifosfonatos orales sin éxito. La baja absorción oral disminuye aún más en presencia de comida y bebidas con calcio, magnesio o aluminio pero puede aumentar en presencia de un pH gástrico elevado (Dunn & Goa, 2001).

#### **2.4.3.2 DISTRIBUCIÓN**

Estudios iniciales con compuestos con radio marcadores han demostrado que el BF que no es excretado inmediatamente por el riñón es absorbido principalmente por el hueso, pero también por los tejidos blandos como el hígado, riñón y bazo (Mönkkönen, Koponen, & Ylitalo, 1990).

A pesar del extenso estudio sobre la biodistribución ósea del bifosfonato en el hueso, nuestro conocimiento al respecto en humanos es aún limitado. No se ha podido cuantificar adecuadamente la cantidad de BF absorbido durante el primer pase por el hueso, el cual es un órgano bien perfundido. Adicionalmente, el mecanismo por el que el BF pasa al hueso desde el torrente sanguíneo sigue siendo desconocido. Aunque la creencia general es que el BF entra en el espacio extracelular del hueso por transporte paracelular y se unen a la hidroxapatita libre que está disponible en la superficie (S. Cremers & Papapoulos, 2011).

El último paso de este proceso, la unión del BF a los cristales óseos, si ha sido extensamente investigado tanto in vitro como in vivo revelando diferencias

sustanciales en las afinidades de unión entre los diferentes BFs (Jahnke & Henry, 2010). Mediante modelado molecular cristalográfico y estudios dinámicos in vitro se ha demostrado que el grupo fosfonato y los grupos R1 y R2 juegan un gran papel en la unión (R. G. G. Russell et al., 2008). La vinculación es más débil para los bifosfonatos no nitrogenados como el etidronato, clodronato y tiludronato, y considerablemente para los BF nitrogenados como el risendronato, ibandronato, pamidronato, alendronato y zolendronato. Los datos sobre la vinculación directa obtenida in vitro pueden no ser aplicable directamente a humanos y los datos generados en diferentes estudios no puede ser empleadas para comparar los BFs. pote

El bifosfonato no se distribuye equitativamente en el esqueleto, como ha sido demostrado por el uso de BFs con marcadores C14 y  $^{99m}\text{Tc}$  en animales y humanos respectivamente. Por ejemplo, en los humanos la absorción de bifosfonatos en el cuerpo del fémur es menor que en el cuello del fémur, el cual presenta la mayor captación (Carnevale et al., 2000). Un estudio reciente llevado a cabo para explorar el potencial papel de la biodistribución en los maxilares del BF mostro diferencias en la distribución del zolendronato, no solo entre los diferentes huesos, sino también entre los diferentes tipos de hueso, con mayor absorción en el hueso trabecular y menos en el cortical (Weiss, Pfaar, & Schweitzer, 2008). Adicionalmente, se ha demostrado que la distribución de los bifosfonatos es preferencias a ubicaciones de remodelación ósea activa

El marcador  $^{99m}\text{Tc}$  para los BFs es utilizado en humanos por su relativamente baja vida media de radiación. Pero esto también limita la capacidad de estudiar la distribución en hueso. Tras la administración intravenosa de BFs con marcador  $^{99m}\text{Tc}$  la captación ósea es rápida y la mayoría del BF que no es excretado por la

orina dentro de 24 horas se liga al hueso o se encuentra en la matriz extracelular previo a ligarse al hueso (Hyldstrup, Mogensen, Jensen, Mcnair, & Transbøl, 1984). Esta propiedad de los BFs permite el estudio de la retención esquelética de BFs químicamente activos en pacientes. La retención esquelética de BFs se determina mediante la medición de BFs en la orina y se calcula al sustraer la cantidad de BFs excretado en un periodo de 24 horas (o más) después de la administración de la droga por vía intravenosa (S. C L M Cremers et al., 2005).

En estudios clínicos, la cantidad de BF captado por el esqueleto, calculado como la retención en todo el cuerpo, muestra mucha variabilidad. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad de Paget la retención esquelética del olpadronato vario entre 10 y 90% de la dosis administrada (Serge C L M Cremers et al., 2003) mientras que la retención del pamidronato vario entre 47 y 74% en pacientes con osteoporosis (S. C L M Cremers et al., 2005) y entre 12 y 98% en pacientes con cáncer de seno y metástasis ósea (Hong et al., 2007). De manera similar la retención de zolendronato en pacientes con cáncer de seno varios entre 25 y 93% (Chen et al., 2002). Estas grandes diferencias en la captación de los BFs se deben en gran parte a diferencias en la función renal y al ritmo de recambio óseo previo al tratamiento (Serge C L M Cremers et al., 2003). También demuestran que los regímenes de tratamiento recomendados en la práctica clínica brindan dosis muy diferentes. La otra observación intrigante de estos estudios es que la retención esquelética media de un BF dado parece no variar mucho entre desordenes óseos que presentan grandes diferencias en el ritmo del recambio como la enfermedad de Paget, el cáncer de seno con metástasis ósea, la osteoporosis y la artritis reumatoidea (S. C L M Cremers et al., 2005). Está claro que la única herramienta

experimental para estos estudios, la retención corporal total, solo brinda estimados inexactos de la vinculación de los BFs al hueso in vivo.

Por lo tanto, a pesar de un significativo progreso que ha habido en el entendimiento de las propiedades de vinculación de los BFs al hueso durante los últimos 40 años, nuestro conocimiento aún está incompleto y no está clara la importancia de los factores que fomentan la vinculación ósea de los BFs al elegir la dosis necesaria para cada paciente individual.

#### **2.4.3.3 ELIMINACIÓN**

Pocos BFs son metabolizados. Solo el etidronato y el clodronato (BFs no nitrogenados) son metabolizados intracelularmente a análogos citotóxicos al ATP. No está claro que porcentaje de la dosis es metabolizado y como se excretan estos metabolitos. También se desconoce si estos análogos aparecen en el plasma o la orina de los pacientes (Frith, Mönkkönen, Blackburn, Russell, & Rogers, 1997).

Los BFs son excretados sin modificar por la orina y un bajo porcentaje de los administrados parenteralmente se excretan en la bilis. En dosis terapéuticas, los BFs son excretados por filtración glomerular. En dosis supra-terapéuticas también pueden excretarse por secreción tubular activa, pero esto solo ha sido comprobado en roedores (Lin, 1996). La excreción renal se correlaciona bien con la función renal, como se demuestra por la relación entre la depuración de la creatinina y la excreción renal del pamidronato, risendronato, ibandronato y zolendronato. Debido a esta relación se puede hacer ajustes de dosis según la depuración de la creatinina (Skerjanec et al., 2003).

#### **2.4.3.3.1 ELIMINACIÓN ESQUELETAL**

Una vez que el BP se deposita al hueso es expulsado de la hidroxiapatita durante la reabsorción ósea y es tomado por los osteoclastos, pero también pueden ser captados nuevamente por el esqueleto o pueden ser liberados a la circulación (Drake & Cremers, 2010). Se cree que el BF vinculado al hueso solo es liberado a través de reabsorción ósea, esto explica la muy lenta y larga eliminación que presentan los BFs. Las diferentes fases de liberación de los BFs del hueso, según se evidencian en sus medidas séricas y en orina pueden ser explicadas por la preferencial vinculación del BF a sitios esqueléticos en remodelación activa, la liberación del BFs vinculado a la superficie por medio de reabsorción, la profundización en el hueso y la liberación a largo plazo por reabsorción subsecuente (S. A. Khan et al., 1997).

#### **2.4.4 MECANISMO DE ACCIÓN**

Aunque se caracterizan por un bajo nivel de absorción intestinal (0.5 a 2%), una vez pasan a circulación sanguínea aproximadamente el 50% de los bifosfonatos se depositan rápidamente en el hueso, y los restantes se eliminan, sin metabolizar, en la orina (R. G. G. Russell et al., 2008). Por su gran afinidad a la hidroxiapatita, los BFs tienden a acumularse en áreas sometidas a remodelación, debido a que en esta fase la hidroxiapatita carece de la vaina de tejido conectivo y las células que normalmente le cubren (Reszka & Rodan, 2003). Por tal razón los BFs tienden a acumularse en áreas sometidas a procesos inflamatorios consecuentes a la producción localizada de numerosos factores (por ejemplo, citoquinas, prostaglandina E<sub>2</sub> y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) los cuales activan a los osteoclastos.

Una vez vinculados a la hidroxiapatita los BFs solo son liberados cuando los osteoclastos empiezan a segregar iones de hidrogeno y enzimas hacia el sitio de reabsorción produciendo un medio ácido. De esta manera aumenta la disponibilidad de BFs, los cuales son fagocitados por osteoclastos y así causan la apoptosis de dichos osteoclastos (Bornstein, Cionca, & Mombelli, 2009).

La reabsorción ósea mediada por osteoclastos es afectada por los bifosfonatos de muchas maneras, en las fases de reclutamiento, diferenciación y reabsorción, y pueden inducir apoptosis. Además de afectar los osteoclastos maduros, los BFs también pueden inhibir la reabsorción ósea al prevenir su formación. También se ha demostrado que los BFs pueden tener efectos para la prevención de la apoptosis de los osteoblastos ante la ingesta de glucocorticoides (Plotkin et al., 2008).

## **2.4.5 USOS DE LOS BIFOSFONATOS**

### **2.4.5.1 HIPERCALCEMIA**

Es común el empleo de pamidronato en el tratamiento de la hipercalcemia que surge con cánceres. El zolendronato al parecer es más eficaz que el pamidronato y tiene como mínimo la misma inocuidad y puede ser administrado en goteo endovenoso en un lapso de 15 min y no durante 2 a 4 h. (Goodman et al., 2001)

### **2.4.5.2 OSTEOPOROSIS**

La osteoporosis es definida por Kumar (2013) como una afección adquirida caracterizada por la reducción de la masa ósea, que provoca fragilidad ósea y susceptibilidad a sufrir fracturas.

El mecanismo patogénico general de todos los tipos de osteoporosis es el balance negativo en el remodelado óseo. Añade que existen dos formas de clasificación de la osteoporosis: patogénica y etiológica. (Perez A, 2017)

Patogénicamente se distingue entre osteoporosis de recambio elevado y osteoporosis de recambio bajo. En la primera, el número de unidades de remodelado esta aumentado y en cada unidad existe un balance negativo al predominar la osteólisis. Este es el mecanismo visto en la osteoporosis postmenopáusica, así como asociadas a hipertiroidismo e hiperparatiroidismo. La osteoporosis de recambio bajo, por el contrario, aparece cuando la osteogénesis es insuficiente para compensar la osteólisis previa, por lo que también se establece un balance negativo. (Perez A, 2017)

En esta afección la perdida de hueso puede estar confinada a determinados huesos o regiones, o puede ser generalizada y afectar todo el esqueleto. A su vez dice que la osteoporosis generalizada puede ser primaria o secundaria. La primaria es posmenopáusica o senil mientras que la osteoporosis generalizada secundaria puede ser causada por enfermedades metabólicas, deficiencias de vitaminas y exposición a fármacos. (Kumar, 2012)

Los estudios en humanos han indicado que el tratamiento se acompaña de un incremento en la densidad de minerales en huesos y protección contra fracturas. (Goodman et al., 2001)

#### **2.4.5.3 ONCOLOGÍA**

Los bifosfonatos también pueden actuar como antineoplásicos al inhibir la activación de proteínas vinculadas al cáncer como Ras, por medio de la supresión de la geranilgeranilación y la farnesilación. Los bifosfonatos de la segunda y la

tercera generaciones inhiben la proliferación de algunas células cancerosas al evitar la prenilación de proteínas vinculadas con Ras post traslacional. El zolendronato se ha utilizado con buenos resultados como complemento para tratar la leucemia mielógena crónica con positividad del cromosoma Filadelfia. (Goodman et al., 2001)

La metástasis oses resulta en considerable morbilidad, afectando la calidad de vida y la independencia. Se ha demostrado que los bifosfonatos reducen la morbilidad esquelética en mieloma múltiple y en tumores sólidos que afectan el hueso en un 30-50%. (R. E. Coleman & McCloskey, 2011)

El dolor óseo puede ser severo en el cáncer con metástasis a hueso, requiriendo analgésicos opiáceos y radioterapia paliativa. A pesar de los muchos avances en el tratamiento de cáncer avanzado, la morbilidad esquelética sigue siendo un problema clínico importante con prevalencia anual de fracturas de entre 20 y 40% y con la presentación de complicaciones esqueléticas significativas cada 3 a 6 meses en ausencia de terapias enfocadas al hueso, como los bifosfonatos. (Orlandini et al., 2015)

La radioterapia y los analgésicos siguen siendo el tratamiento de elección para el dolor óseo localizado causado por metástasis, pero los bifosfonatos brindan un abordaje adicional. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan importante mejoría en cuanto al dolor. (Rks & Pj, 2009)

#### **2.4.5.4 ENFERMEDAD DE PAGET**

La enfermedad de Paget es el mejor ejemplo de una enfermedad común de remodelación ósea elevada. La medicación para la enfermedad de Paget debe incluir tratamiento con bifosfonatos acompañado de seguimiento seriado de los marcadores óseos. La respuesta a la terapia es demostrada por la reducción de los

síntomas y disminución en el nivel del marcador de formación ósea y los marcadores de reabsorción ósea (deoxipiridinolina, C-telepeptido o N-telopeptido. (Ajh, Pino-montes, & Sh, 2017)

Los pacientes deben recibir de 1000-1500 mg de calcio diariamente y por lo menos 400 U de vitamina D. Esta recomendación es especialmente importante en conjunto con el tratamiento con bifosfonatos.

Las siguientes medicaciones han sido aprobadas y están disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Paget: (Silverman, 2008)

- Etidronato
  - 200 – 400 mg qd por 6 meses.
  - Debe ser tomado con el estómago vacío.
  - Los pacientes deben evitar el consumo de líquidos (excepto agua) o alimentos por 2 horas antes o después de la toma de la medicación.
- Pamidronato
  - 30 mg IV por 4 horas durante 3 días consecutivos.
  - La dosis debe ser ajustada dependiendo en la severidad de la enfermedad.
- Alendronato
  - 40 mg qd por 6 meses.
  - Los pacientes deben permanecer erguidos y evitar el consumo de líquidos o alimentos (excepto agua) por 30 minutos.
- Tiludronato
  - 400 mg qd por 3 meses.

- Debe ser tomado con el estómago vacío.
- Los pacientes deben permanecer erguidos y evitar consumos de comida o líquidos (excepto agua) por 2 horas antes o después de la toma.
- Risendronato
  - 30 mg qd por 2 meses.
  - Debe ser tomado con el estómago vacío.
  - Los pacientes deben permanecer erguidos y evitar el consumo de líquidos o alimentos (excepto agua) por 30 minutos.
- Zolendronato
  - Una sola dosis administrado durante no menos de 15 minutos.
  - No se recomienda su uso en pacientes con aclaramiento de creatina <35 mL/min.
- Calcitonina de salmón

El pamidronato y la calcitonina de salmón se administran parenteralmente. El Ibandronato y el olpadronato son potentes bifosfonatos, pero no están aprobados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Paget. (Silverman, 2008)

#### **2.4.6 BIFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS MAXILAR**

Aunque los bifosfonatos han sido empleados en práctica clínica por muchos años presentando un perfil de seguridad excelente (Serrano, Begoña, Anitua, Cobos, & Orive, n.d.), recientemente se ha descrito osteonecrosis maxilar severa en pacientes tratados con BFs (R. E. Marx, 2003). Esto ha traído algunas preguntas

sobre la causa por la que se presenta en el área maxilomandibular y no en otras áreas.

En el intento de brindar una respuesta racional, debemos considerar que la zona maxilomandibular está en un constante estado de remodelación, debido al estrés mecánico y a la reparación de frecuentes microfracturas. Esta es la razón por la cual los BFs tienden a acumularse más en esta zona (Reszka & Rodan, 2003).

Una de las características distintivas de los BFs es un tropismo por la hidroxiapatita, a la cual se unen con mayor o menor afinidad según su estructura química. Se sabe que el grado de afinidad disminuye en el siguiente orden: zolendronato, pamidronato, alendronato, ibandronato, risendronato y clodronato (Nancollas et al., 2006).

El ritmo de remodelación del reborde alveolar es mucho mayor al de otros lugares del esqueleto; experimentos han demostrado que en perros este recambio óseo es aproximadamente 10 veces mayor que en la tibia (Cheng, Daly, Logan, Stein, & Goss, 2009). El hueso medular presenta un grado de recambio 6 a 7 veces mayor al del hueso cortical, y, por lo tanto, los bifosfonatos se acumularán más rápidamente en él. Por lo tanto, no es sorprendente que la osteonecrosis tiene a manifestarse principalmente en el hueso alveolar y de allí se esparce al hueso circundante (R. E. Marx, Cillo, & Ulloa, 2007).

Durante el proceso de la masticación se distribuyen fuerzas de compresión a la base de los dientes, particularmente a la lámina dura, la cual responde con una modificación a su remodelación. Cuando hay grandes concentraciones de BFs se inhibe la remodelación causando aumento de la densidad ósea. En el caso de una intervención quirúrgica (extracciones o implantes), o en la presencia de inflamación

local severa los BFs penetraran en la zona dental involucrada. Esta situación resultara en una acumulación anormal de BFs en un área limitada, alcanzando concentraciones que no solo inhibirán los osteoclastos, sino también los osteoblastos y los osteocitos (Frediani et al., 2004). La falta de reabsorción osteoclástica de la matriz mineral y de la liberación resultante de proteínas morfogénicas óseas inhibe la formación de osteoblastos y las osteonas se tornan acelulares y necróticas (Kumar & Shahi, 2014).

Actualmente se desconoce con certidumbre la patogénesis exacta de la OMAB, pero 4 teorías prevalecen. La primera es que la osteonecrosis maxilar es inducida por la supresión en el recambio óseo. Debido a su alta afinidad los bifosfonatos se acumulan en el hueso y subsecuentemente en las células involucradas en la reabsorción ósea, los osteoclastos. La función osteoclástica es inhibida y consecuentemente se suprime la remodelación ósea (McDonald et al., 2008). Una sobre supresión del remodelado óseo por bifosfonatos puede inducir la osteonecrosis (Walter et al., 2010). Aunque la remodelación ósea en los maxilares es mayor no hay evidencia de una mayor acumulación de bifosfonatos en los maxilares o de que la remodelación ósea de los maxilares se vea afectada en mayor grado. Un estudio reciente ha confirmado que la captación de bifosfonatos no aumenta en los maxilares en comparación con otros huesos (Bauss, Pfister, & Papapoulos, 2008).

La segunda teoría es que la OMAB puede ser una respuesta a la infección. Se conoce que los BFs modulan la respuesta inmune de diferentes tipos celulares (Failli, Legitimo, Orsini, Romanini, & Consolini, 2014; Roelofs et al., 2009). Esto puede disminuir la respuesta inmune hacia patógenos particulares en el biofilm,

como los de la especie actinomicas, los cuales se encuentran presentes en la mayoría de OMABs (Hansen et al., 2006; Sedghizadeh et al., 2008).

La tercera teoría señala a la OMAB como un posible resultado de la isquemia debida a los efectos antiangiogénicos de los bifosfonatos. La descripción de la OMAB como una necrosis avascular y el efecto antiangiogénico en tejidos tumorales sugieren que es así, el efecto angiogénico durante la formación ósea se ha demostrado constante y sin alteración por los bifosfonatos (Cetinkaya, Keles, Ayas, & Gurgor, 2008).

Según la cuarta teoría la toxicidad de los tejidos blandos puede ser un mediador para la OMAB por medio de la toxicidad de los BFs hacia diferentes tipos celulares, incluyendo el tejido mucoso. Se ha discutido que la acumulación localizada de BFs puede llevar a lesiones mucosas seguidas por exposición ósea y OMAB (Landesberg et al., 2008; Reid et al., 2007). Sin embargo, no hay hueso expuesto en todos los casos de necrosis histológicamente comprobada y algunos síntomas clínicos como el dolor, absceso o formación de fistula pueden presentarse en la OMAB, incluso cuando la mucosa aún está intacta (Ruggiero et al., 2004).

### **3. METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.1 Tipo de estudio**

Se realizó un estudio descriptivo transversal prospectivo. Para la población de estudio fueron seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión 68 médicos ginecólogos quienes afirmaron haber recetado bifosfonatos en su práctica, mediante un muestreo no probabilístico. Las variables estudiadas fueron de tipo cuantitativas como el nivel de conocimiento y actitud clínica.

### **3.2 Instrumento**

Se realizó de tipo encuesta. Para el diseño del instrumento se elaboraron 10 preguntas que fueron revisadas y seleccionadas por expertos en el área de Cirugía Maxilofacial. Las preguntas fueron divididas en cuatro sobre los conocimientos y seis sobre la actitud clínica. En la encuesta se indagó sobre los conocimientos y prácticas habituales de los médicos en la consulta general con relación a la anamnesis, el examen clínico y la referencia de pacientes a valoración previa a la terapia con bifosfonatos.

El cuestionario se desarrolló en la Universidad San Francisco de Quito, en la Escuela de Odontología, Postgrado de Cirugía Oral y Maxilofacial.

La encuesta, junto con una carta de presentación explicando su propósito fue entregada al participante quien debía llenar y volver a ingresar en el sobre. Es importante resaltar que la encuesta fue confidencial, el especialista no tuvo que colocar sus datos personales.



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO  
 FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
 POSTGRADO CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL



Estimado Dr.,

La Escuela de Odontología de la Universidad San Francisco de Quito está realizando una encuesta entre Ginecólogos de la ciudad de Quito, Ecuador sobre el nivel de información y aptitud clínica con respecto a la vinculación entre la ingesta de bifosfonatos y el desarrollo de osteonecrosis mandibular tras procedimientos de Cirugía oral y maxilofacial. Aunque hay evidencia científica sobre la relación entre ambas enfermedades, se conoce poco acerca de los conocimientos de los médicos sobre esta relación.

Como beneficios este estudio de investigación nos ayudará a determinar lo que se necesita para complementar la práctica actual de la Ginecología y la Cirugía Oral y Maxilofacial con respecto a esta área de la medicina. Por otra parte el riesgo para usted está implícito en la incomodidad de ser evaluado sobre conocimientos y el tiempo necesario para participar en el llenado de la encuesta.

Al completar este cuestionario, usted está de acuerdo a participar en este estudio de investigación. Este cuestionario se compone de preguntas con respecto a los conocimientos y prácticas habituales en la consulta general con relación a la anamnesis, el examen clínico y las recomendaciones más frecuentes hacia los pacientes. Necesitamos su ayuda en la obtención de información valiosa que contribuirá con la salud oral y la prevención de enfermedades sistémicas.

Instrucciones para completar la encuesta:

- Tenga en cuenta que estamos siguiendo encuestas por número y la encuesta será completamente anónima.
- El estudio es de manera voluntaria por lo que podrá negarse a participar si así lo desea.
- Usted tiene que responder todas las preguntas.
- No hay riesgos con su participación.
- Una vez contestada la encuesta colóquela dentro del sobre blanco que le será suministrado.

Si usted tiene alguna pregunta sobre este estudio puede contactarme a la dirección electrónica [park.maxilofacial@gmail.com](mailto:park.maxilofacial@gmail.com) o al teléfono: 0987609566.

Gracias por su colaboración y su participación en este estudio. La información brindada será utilizada en beneficio de mejorar el conocimiento sobre esta importante área de la salud.

Atentamente,

Dr. Guillermo Alberto Park Doreste

Odontólogo – Estudiante de la especialidad en Cirugía Oral y Maxilofacial

Figura 6. Carta explicativa sobre el estudio a realizar dirigida a los médicos ginecólogos elegidos para participar en el estudio. Park, G.2018

<b>AREA COGNITIVA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>N/S</b>
1. ¿Conoce que es la Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Bifosfonatos?			
2. ¿Según la AAOMS el estadio 4 de osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos se refiere a una exposición de hueso necrótico por más de 8 semanas con presencia de dolor e infección?			
3. Para pacientes que bajo terapia con bifosfonatos IV de larga data con focos sépticos dentales ¿Está indicada la extracción de dichas piezas dentales?			
4. ¿Un paciente con historia de ingesta de bifosfonatos con exposición de hueso necrótico por más de 8 semanas y sin signos de infección se vería beneficiado por un curetaje y limpieza quirúrgica del hueso expuesto?			
<b>AREA PRACTICA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>N/S</b>
1. En la historia clínica de pacientes a ser tratados con bifosfonatos ¿Reporta algún aspecto relacionado específicamente a antecedentes salud oral?			
2. ¿En su equipo cuenta con un odontólogo capacitado para el manejo de pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos?			
3. ¿Durante su práctica solicita valoración odontológica para todos los pacientes que van a recibir terapia con bifosfonatos?			
4. ¿Ha identificado usted los signos y síntomas de la osteonecrosis de los maxilares en alguno de sus pacientes?			
5. ¿Considera usted que hay adecuado nivel de información sobre el manejo oral de pacientes bajo terapia con bifosfonatos?			
6. ¿Considera usted que el especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial debe ser incluido en el equipo de profesionales para la atención interdisciplinaria de pacientes a ser tratados con bifosfonatos?			

Figura 7. Cuestionario. Park, G.2018

### **3.3 Universo y Muestra**

Para determinar la muestra se visitaron 18 centros donde laboran médicos ginecólogos en la ciudad de Quito, debido a que el Ministerio de Salud Pública del Ecuador no cuenta con información demográfica de los especialistas que ejercían en la ciudad de Quito. Aunque se logró contactar con 138 individuos, solo 87 aceptaron participar en el estudio, de los cuales 68 afirmaron prescribir bifosfonatos en su práctica profesional.

#### **Los centros visitados fueron los siguientes:**

- Clínica Pasteur
- Nova Clínica
- Clínica Santa Lucía
- Club de Leones Quito Central
- Club de Leones Quito Carapungo
- Club de Leones Quito Sangolquí
- Hela Ecuador
- Edificio Meditropoli
- Hospital Pablo Arturo Suarez
- Hospital de Especialidades FF.AA. No.1 Quito
- Edificio Novoa
- Edificio Pirámide
- Hospital Axxis
- Hospital de la Policía Nacional
- Hospital Vozandez Quito
- Hospital Carlos Andrade Marín
- Hospital San Francisco de Quito

- Hospital Eugenio Espejo

### **3.3.1 Criterios de inclusión**

Fueron incluidos en este estudio, aquellos médicos ginecólogos con vínculo laboral con un hospital o practica privada, que al momento de aplicar la encuesta deben llevar por lo menos tres años de trabajo como especialistas y que hayan prescrito bifosfonatos a sus pacientes.

### **3.3.2 Criterios de exclusión**

Los especialistas quienes no han prescrito bifosfonatos, los ginecólogos jubilados han sido excluidos de este estudio, así como los que voluntariamente se negaron a participar en el mismo.

## **3.4 Recolección y Almacenamiento de datos**

La recolección de datos se efectuó personalmente por el estudiante a cargo de la investigación, acudiendo con el instrumento al sitio de trabajo de los participantes. Se explicó al participante el objetivo general del estudio y se le preguntó si deseaba o no participar. Se procedió a la aplicación del instrumento para la recolección de la información.

Posteriormente se digitalizaron y analizaron los datos mediante el sistema IBM SPSS Statistics 22. Para la realización de tablas y gráficos se empleó el mismo sistema y Microsoft Word.

Los datos fueron tabulados y los resultados se publicaron en la investigación, durante este procedimiento los datos fueron almacenados por el estudiante durante el tiempo determinado de la investigación en una base de datos protegida por

contraseña que sólo será accesible al equipo de investigación y al estadista. Posterior a la publicación de los datos finales, los instrumentos serán destruidos.

### **3.5 Materiales**

- Hoja blanca tamaño A4
- Sobres Manila
- Esferográfico Azul

## **4. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

### **4.1 Procesamiento estadístico de los datos**

El procesamiento estadístico de los datos tuvo entre sus objetivos mostrar distribuciones de frecuencias, un cuadro de frecuencias de doble entrada y gráficos de frecuencias, individuales por ítem y grupal por área, lo que nos permitió tener una visión individual y de conjunto de los resultados obtenidos de las preguntas.

### **4.2 Análisis de los resultados**

Se analizó en forma individual cada indicador, presentándose el análisis seguidamente de cada indicador con sus respectivas distribuciones y gráficos de frecuencias correspondientes, así como gráficos grupales que nos mostraron las tendencias por área, logrando tener una visión global de la situación y finalmente la tabla de frecuencias de doble entrada.

Las encuestas que se completaron a lo solicitado y utilizable para el análisis de datos fueron 68, junto con los 10 indicadores que conformaron el cuestionario. Finalmente, es preciso indicar que las preguntas fueron todas cerradas y dicotómicas, siendo las posibles respuestas, “sí”, “no” y “no sé”, las cuales simplemente fueron contabilizadas.

### 4.3 DISTRIBUCIÓN Y GRÁFICOS DE FRECUENCIAS

#### 4.3.1 Área cognitiva

**Indicador 1:** ¿Conoce que es la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos?

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Si	68	100,0	100,0	100,0

Todos los especialistas en ginecología participantes en este estudio afirmaron conocer que es la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos.

**Indicador 2:** ¿Según la AAOMS el estadio 4 de osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos se refiere a una exposición de hueso necrótico por más de 8 semanas con presencia de dolor e infección?

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Si	36	52,9	52,9	52,9
No	12	17,6	17,6	70,6
No se	20	29,4	29,4	100,0
Total	68	100,0	100,0	

El 52,9% de los encuestados correspondiente a 36 especialistas respondieron erróneamente el indicador 2, mientras que el 29,4% correspondiente a 20 especialistas afirmaron no conocer la respuesta y 17,6% correspondiente a 12 especialistas respondieron de manera acertada.

**Indicador 3:** Para pacientes que bajo terapia con bifosfonatos IV de larga data con focos sépticos dentales ¿Está indicada la extracción de dichas piezas dentales?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	41	60,3	60,3	60,3
	No	17	25,0	25,0	85,3
	No se	10	14,7	14,7	100,0
	Total	68	100,0	100,0	

De los 68 ginecólogos participantes, 41 respondieron erradamente al indicador 3, mientras que 17 **respondieron** de manera correcta y 10 afirmaron no saber la respuesta.

**Indicador 4:** ¿Un paciente con historia de ingesta de bifosfonatos con exposición de hueso necrótico por más de 8 semanas y sin signos de infección se vería beneficiado por un curetaje y limpieza quirúrgica del hueso expuesto?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	33	48,5	48,5	48,5
	No	4	5,9	5,9	54,4
	No se	31	45,6	45,6	100,0
	Total	68	100,0	100,0	

El 48.5% de los participantes, correspondiente a 33 especialistas respondieron el indicador 4 de manera errada, el 45.9% correspondiente a 31 especialistas respondió no sé y el 5,9% respondió acertadamente.

#### 4.3.2 Área Práctica

**Indicador 5:** En la historia clínica de pacientes a ser tratados con bifosfonatos ¿Reporta algún aspecto relacionado específicamente a antecedentes salud oral?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	6	8,8	8,8	8,8
	No	62	91,2	91,2	100,0
	Total	68	100,0	100,0	

De los especialistas encuestados 6 afirman reportar aspectos relacionados específicamente con antecedentes de salud oral del paciente, mientras que 62 no lo hacen.

**Indicador 6:** ¿En su equipo cuenta con un odontólogo capacitado para el manejo de pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos?

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Si	5	7,4	7,4	7,4
No	63	92,6	92,6	100,0
Total	68	100,0	100,0	

De los 68 médicos especialistas encuestados 5 afirmaron contar en su equipo con un odontólogo capacitado para el manejo de pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos.

**Indicador 7:** ¿Durante su práctica solicita valoración odontológica para todos los pacientes que van a recibir terapia con bifosfonatos?

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Si	3	4,4	4,4	4,4
No	65	95,6	95,6	100,0
Total	68	100,0	100,0	

De los 68 ginecólogos participantes 3 solicitan valoración odontológica antes de iniciar terapia con bifosfonatos en todos sus pacientes y los 65 restantes niegan hacerlo.

**Indicador 8:** ¿Ha identificado usted los signos y síntomas de la osteonecrosis de los maxilares en alguno de sus pacientes?

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Si	6	8,8	8,8	8,8
No	62	91,2	91,2	100,0
Total	68	100,0	100,0	

El 8.8% de los ginecólogos encuestados, correspondiente a 6, afirman haber identificado signos y síntomas de osteonecrosis de los maxilares en alguno de sus pacientes. El 91,2% refiere no haberla identificado.

**Indicador 9:** ¿Considera usted que hay adecuado nivel de información sobre el manejo oral de pacientes bajo terapia con bifosfonatos?

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Si	1	1,5	1,5	1,5
No	67	98,5	98,5	100,0
Total	68	100,0	100,0	

De los 68 médicos encuestados 1 afirma que hay un adecuado nivel de información sobre el manejo odontológico de pacientes bajo terapia con bifosfonatos.

**Indicador 10:** ¿Considera usted que el especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial debe ser incluido en el equipo de profesionales para la atención interdisciplinaria de pacientes a ser tratados con bifosfonatos? 98.5 no 1.5 si

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Si	68	100,0	100,0	100,0

Todos los ginecólogos encuestados concordaron en que el Cirujano Oral y Maxilofacial debe formar parte del equipo multidisciplinario para el tratamiento de pacientes bajo terapia de bifosfonatos.

### Área cognitiva

Todos los encuestados informo que conoce que es la osteonecrosis de los maxilares (93,9%), 12 (17,6%) de los encuestados respondieron correctamente cuando se le pregunto sobre el estadio 4 de la osteonecrosis de los maxilares, 36 (52,9%) respondieron erróneamente y 20 (29,4%) respondieron no saber. De los 68 encuestados, 41 respondieron erróneamente al preguntarles sobre la indicación de extracciones dentales en pacientes bajo terapia IV de bifosfonatos de larga data,

mientras que 17 respondieron de manera acertada y 10 respondieron no saber. El 48,5% de los encuestados respondió erróneamente al ser consultados sobre la indicación de curetaje y limpieza quirúrgica en un paciente con osteonecrosis estadio 1, el 45,6% dijo no saber y el 5,8% respondió acertadamente.

### **Área Practica**

La minoría de los encuestados informo que reporta algún aspecto relacionado específicamente con antecedentes de salud oral en la historia clínica de pacientes que van a ser trataos con bifosfonatos (8,8%), el 92,6% de los encuestados negaron contar con un odontólogo capacitado para el manejo de pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos. El 4,4% (3) de los 68 ginecólogos participantes siempre remiten a pacientes para valoración odontológica previo a la prescripción de bifosfonatos. El 8,8% de los encuestados ha identificado signos y síntomas de la osteonecrosis maxilar en alguno de sus pacientes. El 98.5% de los encuestados considera carente el nivel de información sobre el manejo odontológico de pacientes bajo terapia con bifosfonatos. De los encuestados, el 100% considera que el cirujano oral y maxilofacial debe formar parte del grupo interdisciplinario para la valoración de los pacientes a ser tratados con bifosfonatos.

## 5. Discusión

Los bifosfonatos pertenecen a un grupo de drogas empleadas para el tratamiento de diferentes problemas médicos (Ajh et al., 2017; Antonia, Despaigne, & Alfonso, 2017; Orlandini et al., 2015; Terpos et al., 2009). El uso de los bifosfonatos ha tenido auge en los últimos años gracias al descubrimiento de nuevas aplicaciones. Actualmente sus aplicaciones principales son para el tratamiento del mieloma múltiple (Mhaskar et al., 2017), prevención de lesiones óseas metastásicas (R. E. Coleman & McCloskey, 2011), enfermedad de Paget (Man Wat, 2014) y osteoporosis (Serrano et al., n.d.). Estos medicamentos presentan un periodo de retención en hueso superior a los 10 años (R. E. Marx, 2003; Sawatari & Marx, 2007).

Se ha establecido una relación directa entre la ingesta de bifosfonatos y la osteonecrosis de los maxilares (Bagan et al., 2016; López-Cedrún et al., 2013; R. E. Marx, 2008; Saia et al., 2010). En otros estudios se ha concluido que el riesgo para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares relacionada a la ingesta de bifosfonatos orales es relativamente bajo (Edwards & Hellstein, 2008; López-Cedrún et al., 2013; Shibahara et al., 2018). Sin embargo, la realización de tratamientos odontológicos en estos pacientes actúa como un detonante para el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares (Jeong et al., 2017; Migliorati et al., 2013; Otto et al., 2015).

Ha sido demostrado un aumento exponencial de la osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos cuando se realizan tratamiento dentales invasivos en pacientes con ingesta de bifosfonatos (Jeong et al., 2017). En una revisión de 4114 pacientes con OMAB se evidenció que tres cuartos de los casos se presentaron después de extracciones dentales. En pacientes con uso de bifosfonatos para malignidades

óseas la incidencia de OMAB es de 0.33% a 1.15% y luego de extracciones dentales aumenta a 6.7% a 9.1%. (Mavrokokki et al., 2007)

En la ficha técnica de Zometa (zolendronato) se indica que se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas en los tejidos blandos sin cicatrizar en la boca, excepto en situaciones que supongan una urgencia médica. Además, recomiendan la realización de un examen dental y tratamiento odontológico preventivo antes del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

En el 2012 Reid y Cornish revisaron 2408 casos de OMAB y reportaron del 100% de los pacientes estudiados la incidencia tras la administración de BFs IV en pacientes con cáncer fue de 89% mientras que el restante 11% se dio en pacientes con ingesta oral (Reid & Cornish, 2012).

El presente estudio buscó indagar sobre el nivel de conocimiento y la actitud clínica entre profesionales de la salud, especialistas en ginecología en la ciudad de Quito, Ecuador, sobre la relación entre los bifosfonatos y la osteonecrosis de los maxilares. Actualmente existen pocos estudios publicados que han evaluado la actitud y la percepción de las implicaciones del uso de bifosfonatos entre profesionales de la salud (Al-Mohaya, Al-Khashan, Mishriky, & Al-Otaibi, 2011; Pia López-Jornet et al., 2010), siendo este el primer estudio realizado para evaluar el nivel de conocimiento y actitud clínica ante la relación entre los bifosfonatos y la osteonecrosis de los maxilares tomando una población de médicos en Ecuador. En este estudio solo se incluyeron médicos ginecólogos que han prescrito bifosfonatos.

En relación al nivel de conocimiento sobre la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos, el 100% de los médicos ginecólogos participantes

conoce la osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos, lo que refleja un nivel de conciencia superior al demostrado por estudios internacionales previos (Al-Mohaya et al., 2011; Kim, Jeong, Kim, & Kim, 2016; Mehmet Fatih Sentürk, 1 Emre Cimen, 2 Aysegül Mine Tüzüner Öncül, & 3 Mine Cambazoglu<sup>4</sup>, 2016). Esto se puede deber a una creciente concientización sobre la relación de los bifosfonatos con la osteonecrosis de los maxilares gracias a las publicaciones y recomendaciones recientes en la literatura médica (Fehm et al., 2009; Kim et al., 2016; Ruggiero et al., 2014). Otro factor también puede estar relacionado al gran número de personas que actualmente están bajo tratamiento con bifosfonatos y al constante desarrollo de nuevos medicamentos, lo que obliga al profesional a conocer las opciones de tratamiento (Leung, 2011).

Sin embargo, según los resultados obtenidos en el área cognitiva de nuestra encuesta se puede evidenciar una gran deficiencia en el nivel de conocimiento sobre la osteonecrosis de los maxilares en el grupo de especialistas encuestados. Muy pocos participantes pudieron identificar adecuadamente el estadio 2 de la osteonecrosis de los maxilares el cual es definido como una área de hueso necrótico expuesto con evidencia de infección y dolor (Ruggiero et al., 2014). Solo el 17,6% de los participantes respondieron adecuadamente a este identificador, lo que muestra un marcado nivel de desconocimiento en comparación con estudios internacionales (Raj, Abuzar, & Borromeo, 2016). De igual manera demostraron un enfoque clínico errado cuando se solicitó su opinión sobre la viabilidad de realizar exodoncias en pacientes con ingesta de bifosfonatos IV de larga data, donde solo el 25% respondió de manera acertada. Según diversos artículos publicados, la exodoncia en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos actúa como un detonante para el desarrollo de osteonecrosis maxilar debido a inhibición de la cicatrización

celular de la mucosa oral (Landesberg et al., 2008), al efecto supresor sobre los osteoclastos, afectando el recambio óseo (Tanoue, Koi, & Yamashita, 2015) y a la disminución de la proliferación vascular ósea (Santos, Cavalcanti, & Bandeira, 2012). Cuando en estos casos, los lineamientos internacionales sugieren la suspensión de la terapia con bifosfonatos previo al tratamiento (Poxleitner, Engelhardt, Schmelzeisen, & Voss, 2017) o la realización de tratamientos menos invasivos como la endodoncia (Hellstein et al., 2011).

Igualmente hubo un gran número de los encuestados que refirió que el paciente que se presente con exposición de hueso necrótico mayor a 8 semanas y sin signos de infección; correspondiente al estadio 1 de la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos (Ruggiero et al., 2014), se vería beneficiado de un curetaje y limpieza quirúrgica del hueso expuesto. Esto es contrastante con los lineamientos dados por la AAOMS donde se recomienda manejo medicamentoso con el uso de enjuagues orales antimicrobianos, como la clorhexidina al 0,12%, sin ningún tratamiento quirúrgico indicado (Ruggiero et al., 2014).

Con relación a la actitud clínica, un factor clave en el manejo de la osteonecrosis es el tratamiento. Ya que no hay un tratamiento curativo para la osteonecrosis actualmente, la prevención tiene un papel fundamental (R. E. Marx et al., 2005; Vassiliou, 2010). La prevención de la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos en el sector médico es dada por una valoración oral exhaustiva y el saneamiento total de la cavidad oral antes de iniciar terapéutica con bifosfonatos seguido por el mantenimiento de una salud oral óptima durante y después del tratamiento antireabsortivo (A. A. Khan et al., 2017). Sin embargo, nuestro estudio demostró que entre los médicos encuestados es poco frecuente reportar aspectos relacionados a la salud oral del paciente. Además, solo una minoría cuenta con un

odontólogo capacitado en su equipo de trabajo y menos del 5% solicita valoración odontológica previa a iniciar la terapia con bifosfonatos. Esto puede ser debido a que no existen campañas informativas sobre la prevención de la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos en Ecuador. En comparación con los escasos estudios internacionales relacionados a este tema, los médicos especialistas encuestados demuestran un muy bajo nivel de referencia y prevención (Kim et al., 2016; Masson, O'Callaghan, & Seager, 2009; Raj et al., 2016). Siendo una minoría del 10% de los encuestados quienes se enfocan en el manejo oral del paciente previo al inicio de la terapia con bifosfonatos.

Actualmente existen diversos protocolos internacionales para el manejo odontológico de pacientes que van a iniciar terapia con bifosfonatos, centrados en el saneamiento de la cavidad oral antes de iniciar la administración del fármaco. (Aparecida Cariolatto et al., 2018; Hellstein et al., 2011; Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme SDcep, 2011). Sin embargo, el grupo encuestado no parece manejar dicha información. Esto puede explicar el bajo porcentaje de profesionales de la ginecología participantes que valoran la cavidad oral del paciente y remiten al odontólogo para la preparación oral previo a la terapia de bifosfonatos y denota la necesidad de la realización de estudios nacionales relacionados al tema. Además, invita a la formación de grupos multidisciplinarios de profesionales de la salud para la instrucción, manejo y prevención.

Las respuestas recibidas no solo señalan una falta de conocimiento entre los ginecólogos encuestados con relación a la osteonecrosis de los maxilares relacionada a bifosfonatos, también demuestran una falta de trabajo interdisciplinario con odontólogos capacitados para el manejo de esta dolencia. Por este motivo se recomienda fomentar la formación por parte de profesionales idóneos

que capaciten a los médicos ginecólogos y demás especialistas que prescriben bifosfonatos.

De acuerdo a los resultados arrojados en el presente estudio, se recomienda la realización de estudios futuros para indagar sobre el nivel de conocimiento de profesionales médicos que frecuentemente prescriben bifosfonatos intravenosos, como por ejemplo, especialistas en reumatología, oncología y endocrinología. En este sentido, también serían de gran utilidad revisiones sobre la evolución de pacientes bajo terapia con bifosfonatos que fueron sometidos a procedimientos odontológicos invasivos con el objetivo de crear políticas de salud y terapias clínicas efectivas.

## 6. Conclusiones

Con las limitaciones de este estudio, podemos concluir que:

Los médicos ginecólogos encuestados en la ciudad de Quito, Ecuador:

1. Tienen bajo nivel de información para el manejo de los pacientes en riesgo de desarrollo de OMAB.
2. No tienen como práctica común referir a los pacientes que requieren terapia con bifosfonatos a una valoración previa con odontólogos capacitados.
3. Presentan bajo nivel de información sobre el manejo y tratamiento oral de pacientes bajo terapia con bifosfonatos.
4. Reconocen el valor del cirujano oral y maxilofacial dentro del equipo multidisciplinario para el manejo de los pacientes con terapia de bifosfonatos.

### 6.1 Limitaciones

- En este estudio la principal limitación fue no poder conocer cuál era la totalidad de ginecólogos que laboraban en el área metropolitana de Quito – Pichincha, de esta manera se hubiese tenido una muestra más representativa, y un mayor alcance del estudio.
- En este estudio no fueron incluidos médicos de especialidades que medican bifosfonatos intravenosos con mayor frecuencia como oncólogos y reumatólogos.

## 6.2 Recomendaciones

- Realizar el estudio con un mayor tamaño muestral y de ser posible en las ciudades con la población más representativa del país, para tener un estudio de mayor escala que efectivamente nos ayude a obtener más información sobre los conocimientos y la práctica clínica de los ginecólogos.
- Hacer un cuestionario más extenso que nos permita indagar más sobre el conocimiento de parte de los ginecólogos y también sobre el interés de capacitarse sobre el manejo de esta vinculación en el área clínica.
- Debido a las múltiples indicaciones de los bifosfonatos se recomienda aplicar este estudio en especialistas de otras áreas de la medicina para determinar su nivel de conocimiento sobre el tema.

## 7. Bibliografía

- Aaoms. (2007). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(3), 369–376. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.11.003>
- Aghaloo, T. L., Kang, B., Sung, E. C., Shoff, M., Ronconi, M., Gotcher, J. E., ... Tetradis, S. (2011). Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(8), 1871–1882. <https://doi.org/10.1002/jbmr.379>
- Ajh, T., Pino-montes, J., & Sh, R. (2017). Bisphosphonates for Paget ' s disease of bone in adults ( Review ), (12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004956.pub3.www.cochranelibrary.com>
- Al-Mohaya, M. A., Al-Khashan, H. I., Mishriky, A. M., & Al-Otaibi, L. M. (2011). Physicians' awareness of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Saudi Medical Journal*, 32(8), 830–835. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2649-1>
- Allen, M. R., & Burr, D. B. (2009). The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5 SUPPL.), 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.007>
- Almazrooa, S. A., & Woo, S. Bin. (2009). Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Journal of the American Dental Association*, 140(7), 864–875. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0280>
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2014). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. AAOMS. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Antonia, D., Despaigne, N., & Alfonso, T. M. (2017). Bone response to treatment with bisphosphonates , experience in the Climaterium and Osteoporosis Clinic, 28(1), 1–10.
- Aparecida Cariolatto, F., Carelli, J., de Campos Moreira, T., Pietrobon, R., Rodrigues, C., & Bonilauri Ferreira, A. P. (2018). Recommendations for the Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 18(2), 142–152. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2017.11.002>
- Baccaro, F. L., Marques Conde, D., Costa-Paiva, L., & Mendes Pinto-Neto, A. (2015). Clinical Interventions in Aging Dovepress The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 583–591. <https://doi.org/10.2147/CIA.S54614>
- Bagan, J., Peydró, A., Calvo, J., Leopoldo, M., Jiménez, Y., & Bagan, L. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates

- and denosumab in osteoporosis. *Oral Diseases*, 22(4), 324–329.  
<https://doi.org/10.1111/odi.12447>
- Båge, T., Kats, A., Lopez, B. S., Morgan, G., Nilsson, G., Burt, I., ... Yucel-lindberg, T. (2011). Expression of Prostaglandin E Synthases in Periodontitis Immunolocalization and Cellular Regulation. *American Journal of Pathology*, 178(4), 1676–1688. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.048>
- Bamias, A., Kastiris, E., Bamia, C., Moulopoulos, L. A., Melakopoulos, I., Bozas, G., ... Dimopoulos, M. A. (2005). Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *Journal of Clinical Oncology*, 23(34), 8580–8587. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.8670>
- Baron, R., Ferrari, S., & Russell, R. G. G. (2011). Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48(4), 677–692.  
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>
- Bauss, F., Pfister, T., & Papapoulos, S. (2008). Ibandronate uptake in the jaw is similar to long bones and vertebrae in the rat. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 26(4), 406–408. <https://doi.org/10.1007/s00774-007-0837-x>
- Bauss, F., & Russell, R. G. G. (2004). Ibandronate in osteoporosis: Preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporosis International*, 15(6), 423–433.  
<https://doi.org/10.1007/s00198-004-1612-7>
- Belibasakis, G., & Bostanci, N. (2012). The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, (39), 239–248.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01810.x>
- Bell, B. M., & Bell, R. E. (2008). Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(5), 1022–1024. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.12.040>
- Bezzi, M., Hasmim, M., Bieler, G., Dormond, O., & Rüegg, C. (2003). Zoledronate Sensitizes Endothelial Cells to Tumor Necrosis Factor-induced Programmed Cell Death: Evidence for the suppression of sustained activation of focal adhesion kinase and protein kinase B/Akt. *Journal of Biological Chemistry*, 278(44), 43603–43614. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308114200>
- Bi, Y., Gao, Y., Ehrchiou, D., Cao, C., Kikuri, T., Le, A., ... Zhang, L. (2010). Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *American Journal of Pathology*, 177(1), 280–290.  
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090592>
- Bornstein, M. M., Cionca, N., & Mombelli, A. (2009). Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*.
- Carnevale, V., Dicembrino, F., Frusciante, V., Chiodini, I., Minisola, S., & Scillitani, A. (2000). Different patterns of global and regional skeletal uptake of 99mTc-methylene diphosphonate with age: relevance to the pathogenesis of bone loss. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 41(9), 1478–1483. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10994725>

- Castellanos, J. (2015). *Manejo dental de pacientes con enfermedades sistemicas* (3rd ed.). Sonora: Manual Moderno.
- Cervera, R., Rodríguez-Pintó, I., Espinosa, G., & Reverter, J. C. (2016). *Thrombotic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases* (Vol. 12). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63655-3.00006-5>
- Cetinkaya, B. O., Keles, G. C., Ayas, B., & Gurgor, P. (2008). Effects of Risedronate on Alveolar Bone Loss and Angiogenesis: A Stereologic Study in Rats. *Journal of Periodontology*, 79(10), 1950–1961. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080041>
- Chamizo Carmona, E., Gallego Flores, A., Loza Santamaría, E., Herrero Olea, A., & Rosario Lozano, M. P. (2013). Revisión sistemática de la literatura sobre la osteonecrosis maxilar con el uso de bisfosfonatos en pacientes con osteoporosis. *Reumatología Clínica. SEGO*. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.05.005>
- Chen, T., Berenson, J., R, V., Swift, R., Gilchick, a, Goodin, S., ... Skerjanec, a. (2002). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. *Journal Of Clinical Pharmacology*, 42, 1228. <https://doi.org/10.1177/0091270002238765>
- Cheng, A., Daly, C. G., Logan, R. M., Stein, B., & Goss, A. N. (2009). Alveolar bone and the bisphosphonates. *Australian Dental Journal*, 54, S51–S61. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01143.x>
- Coleman, R. E., & McCloskey, E. V. (2011). Bisphosphonates in oncology. *Bone*, 49(1), 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.02.003>
- Coleman, R., Woodward, E., Brown, J., Cameron, D., Bell, R., Dodwell, D., ... Thorpe, H. (2011). Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 127(2), 429–438. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1429-y>
- Cremers, S. C. L. M., Eekhoff, M. E. M. W., Den Hartigh, J., Hamdy, N. A. T., Vermeij, P., & Papapoulos, S. E. (2003). Relationships Between Pharmacokinetics and Rate of Bone Turnover After Intravenous Bisphosphonate (Olpadronate) in Patients With Paget's Disease of Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 18(5), 868–875. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.5.868>
- Cremers, S. C. L. M., Pillai, G., & Papapoulos, S. E. (2005). Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: Use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(6), 551–570. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544060-00001>
- Cremers, S., & Papapoulos, S. (2011). Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*, 49(1), 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.01.014>
- Dental, A., & Council, A. (2006). Dental management of patients receiving oral

- bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. *Journal of the American Dental Association*, 137(8), 1144–1150.  
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0355>
- Diab, D. L., Watts, N. B., & Miller, P. D. (2013). *Bisphosphonates: Pharmacology and Use in the Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis: Fourth Edition* (Fourth Edi). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415853-5.00080-7>
- Dinarello, C. A. (2007). Historical insights into cytokines. *European Journal of Immunology*, 34–45. <https://doi.org/10.1002/eji.200737772>
- Drake, M. T., & Cremers, S. C. L. M. (2010). Bisphosphonate Therapeutics in Bone Disease: The Hard and Soft Data on Osteoclast Inhibition. *Molecular Interventions*, 10(3), 141–152. <https://doi.org/10.1124/mi.10.3.5>
- Dunford, J. E., Rogers, M. J., Ebetino, F. H., Phipps, R. J., & Coxon, F. P. (2006). Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(5), 684–694. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060118>
- Dunford, J. E., Thompson, K., Coxon, F. P., Luckman, S. P., Hahn, F. M., Poulter, C. D., ... Rogers, M. J. (2001). Structure-Activity Relationships for Inhibition of Farnesyl Diphosphate Synthase in Vitro and Inhibition of Bone Resorption in Vivo by Nitrogen-Containing Bisphosphonates. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296(2), 235–242.
- Dunn, C. J., & Goa, K. L. (2001). Risedronate: A review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease. *Drugs*, 61(5), 685–712. <https://doi.org/10.2165/00003495-200161050-00013>
- Eckardt, A. M., Lemound, J., Lindhorst, D., Rana, M., & Gellrich, N. C. (2011). Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in oncologic patients: A challenging problem. *Anticancer Research*, 31(6), 2313–2318. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.04.008>
- Edwards, B., & Hellstein, J. (2008). Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *The Journal of the American Dental Association*, 139(12), 1674–1677. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0110>
- Epstein, J. B., Thariat, J., Bensadoun, R.-J., Barasch, A., Murphy, B. a., Kolnick, L., ... Maghami, E. (2012). Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy : From Cancer Treatment to Survivorship. *A Cancer Journal for Clinicians*, 62(6), 400–422. <https://doi.org/10.3322/caac.21157>.
- Failli, A., Legitimo, A., Orsini, G., Romanini, A., & Consolini, R. (2014). The effects of zoledronate on monocyte-derived dendritic cells from melanoma patients differ depending on the clinical stage of the disease. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 10(11), 3375–3382. <https://doi.org/10.4161/hv.29416>
- Feehan, A. G., Zacharin, M. R., Lim, A. S., & Simm, P. J. (2018). A comparative study of quality of life, functional and bone outcomes in osteogenesis imperfecta with bisphosphonate therapy initiated in childhood or adulthood. *Bone*,

113(2017), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.021>

Fehm, T., Beck, V., Banys, M., Lipp, H. P., Hairass, M., Reinert, S., ... Krimmel, M. (2009). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecologic Oncology*, 112(3), 605–609. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.11.029>

Fleisch, H., Russell, R. G. G., & Straumann, F. (1966). Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature*, 212(5065), 901–903. <https://doi.org/10.1038/212901a0>

Frediani, B., Spreafico, A., Capperucci, C., Chellini, F., Gambera, D., Ferrata, P., ... Marcolongo, R. (2004). Long-term effects of neridronate on human osteoblastic cell cultures. *Bone*, 35(4), 859–869. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.06.001>

Frith, J. C., Mönkkönen, J., Blackburn, G. M., Russell, R. G. G., & Rogers, M. J. (1997). Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-( $\beta,\gamma$ -dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(9), 1358–1367. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.9.1358>

Goodman, L. S., Hardman, J. G., Limbird, L. E., & Gilman, A. G. (2001). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. *Goodman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.2052>

Goss, A., Bartold, M., Sambrook, P., & Hawker, P. (2010). 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*, 68(2), 337–343. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.037>

Grant, B. T., Amenedo, C., Freeman, K., & Kraut, R. A. (2008). Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(2), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.09.019>

Graves, D. T., Oates, T., & Garlet, G. P. (2011). Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *Journal of Oral Microbiology*, 1, 1–15. <https://doi.org/10.3402/jom.v3i0.5304>

Grbic, J. T., Black, D. M., Lyles, K. W., Reid, D. M., Orwoll, E., McClung, M., ... Su, G. (2010). The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: Data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *Journal of the American Dental Association*, 141(11), 1365–1370. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2010.0082>

Guarneri, V., Miles, D., Robert, N., Diéras, V., Glaspy, J., Smith, I., ... Conte, P. (2010). Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: Incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 122(1), 181–188.

<https://doi.org/10.1007/s10549-010-0866-3>

- Hansen, T., Kunkel, M., Weber, A., & James Kirkpatrick, C. (2006). Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - Histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 35(3), 155–160. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2006.00391.x>
- Hellstein, J. W., Adler, R. A., Edwards, B., Jacobsen, P. L., Kalmar, J. R., Koka, S., ... Ristic, H. (2011). Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association*, 142(11), 1243–1251. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0108>
- Herrero Fernández, M., Villalba Yllán, A., Molina Villaverde, R., & Álvarez-Mon Soto, M. (2017). Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipercalcemia en el enfermo oncológico. *Medicine (Spain)*, 12(33), 2000–2004. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.04.025>
- Hoff, A. O., Toth, B. B., Altundag, K., Johnson, M. M., Warneke, C. L., Hu, M., ... Hortobagyi, G. N. (2008). Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(6), 826–836. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080205>
- Hokugo, A., Christensen, R., Chung, E. M., Sung, E. C., Felsenfeld, A. L., Sayre, J. W., ... Nishimura, I. (2010). Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(6), 1337–1349. <https://doi.org/10.1002/jbmr.23>
- Hong, S. J., Cho, K. S., Choi, H. Y., Ahn, H., Kim, C. S., & Chung, B. H. (2007). A prospective, multicenter, open-label trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory prostate cancer. *Yonsei Medical Journal*, 48(6), 1001–1008. <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.6.1001>
- Hyldstrup, L., Mogensen, N., Jensen, G. F., McNair, P., & Transbøl, I. (1984). Urinary 99m-tc-diphosphonate excretion as a simple method to quantify bone metabolism. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 44(2), 105–109. <https://doi.org/10.3109/00365518409161390>
- Jahnke, W., & Henry, C. (2010). An in vitro assay to measure targeted drug delivery to bone mineral. *ChemMedChem*, 5(5), 770–776. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201000016>
- Jeong, H. G., Hwang, J. J., Lee, J. H., Kim, Y. H., Na, J. Y., & Han, S. S. (2017). Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in osteoporotic patients on oral bisphosphonates. *Imaging Science in Dentistry*, 47(1), 45–50. <https://doi.org/10.5624/isd.2017.47.1.45>
- Jiang, J., Lv, H. S., Lin, J. H., Jiang, D. F., & Chen, Z. K. (2005). LTB4 can directly stimulate human osteoclast formation from PBMC independent of RANKL. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobilization Biotechnology*, 33(4), 391–403. <https://doi.org/10.1080/10731190500289784>

- Jiao, H., Xiao, E., & Graves, D. T. (2015). Diabetes and Its Effect on Bone and Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*. <https://doi.org/10.1007/s11914-015-0286-8>
- Karmakar, S., Kay, J., & Gravallesse, E. M. (2010). Bone Damage in Rheumatoid Arthritis: Mechanistic Insights and Approaches to Prevention. *Rheumatology Clinics of North America*, 36, 385–404. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.03.003>
- Karsenty, G. (2008). Transcriptional Control of Skeletogenesis. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 9(1), 183–196. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164437>
- Khan, A. A., Morrison, A., Kendler, D. L., Rizzoli, R., Hanley, D. A., Felsenberg, D., ... Compston, J. (2017). Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *Journal of Clinical Densitometry*, 20(1), 8–24. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>
- Khan, A. A., Sándor, G. K. B., Dore, E., Morrison, A. D., Alshahli, M., Amin, F., ... Compston, J. E. (2008). Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *Journal of Rheumatology*. <https://doi.org/08/13/0612> [pii]
- Khan, S. A., Kanis, J. A., Vasikaran, S., Kline, W. F., Matuszewski, B. K., McCloskey, E. V., ... Porras, A. G. (1997). Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(10), 1700–1707. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.10.1700>
- Khosla, S., Burr, D., Cauley, J., Dempster, D. W., Ebeling, P. R., Felsenberg, D., ... Shane, E. (2007). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(10), 1479–1491. <https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>
- Kikuiiri, T., Kim, I., Yamaza, T., Akiyama, K., Zhang, Q., Li, Y., ... Shi, S. (2010). Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(7), 1668–1679. <https://doi.org/10.1002/jbmr.37>
- Kim, J.-W., Jeong, S.-R., Kim, S.-J., & Kim, Y. (2016). Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *BMC Oral Health*, 16(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0290-0>
- Kumar. (2012). *Robbins Basic Pathology, 9th ed. Elsevier*. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Kumar, V., & Shahi, A. K. (2014). Nitrogen containing bisphosphonates associated osteonecrosis of the jaws: A review for past 10 year literature. *Dental Research Journal*.
- Kyrgidis, A., Vahtsevanos, K., Koloutsos, G., & Andreadis, C. (2016). Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws : A Case- Control Study of

- Risk Factors in Breast Cancer Patients, 26(28), 31–33.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.2768>
- Landesberg, R., Cozin, M., Cremers, S., Woo, V., Kousteni, S., Sinha, S., ... Raghavan, S. (2008). Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(5), 839–847.  
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.01.026>
- Landesberg, R., Woo, V., Cremers, S., Cozin, M., Marolt, D., Vunjak-Novakovic, G., ... Raghavan, S. (2011). Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1218(1), 62–79. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05835.x>
- Leung, W. M. V. (2011). Diverse learning experiences with information and communication technologies in hong kong kindergartens: Perspectives from children. *International Journal of Learning*, 18(2), 305–318.  
<https://doi.org/10.1002/pds>
- Lin, J. H. (1996). Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18(2), 75–85. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00445-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00445-9)
- Lipton, A., Fizazi, K., Stopeck, A. T., Henry, D. H., Brown, J. E., Yardley, D. A., ... Jun, S. (2012). Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *European Journal of Cancer*, 48(16), 3082–3092.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.002>
- López-Cedrún, J. L., Sanromán, J. F., García, A., Penarrocha, M., Feijoo, J. F., Limeres, J., & Diz, P. (2013). Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: A case series. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(8), 874–879.  
<https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.06.011>
- López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., Martínez-Canovas, A., Molina-Miano, F., Gómez-García, F., & Vicente-Ortega, V. (2011). Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: A study of the changes in the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69(10), 2488–2493. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.02.059>
- López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., Molina-Miñano, F., & Gomez-Garcia, F. (2010). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: A preliminary study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 16(5), 878–882. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01203.x>
- Malden, N., & Lopes, V. (2012). An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 30(2), 171–182. <https://doi.org/10.1007/s00774-011-0299-z>
- Man Wat, W. Z. (2014). Current perspectives on bisphosphonate treatment in paget's disease of bone. *Therapeutics and Clinical Risk Management*.  
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S58367>

- Manicone, A. M., & McGuire, J. K. (2008). Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 19, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2007.07.003>
- Marx, R. (2012). A Decade of Bisphosphonate Bone Complications: What It Has Taught Us About Bone Physiology. *Oral & Craniofacial Tissue Engineering*, 2(4), 309–320. <https://doi.org/10.11607/octe.0058>
- Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic [1]. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)
- Marx, R. E. (2007). *Oral and Intravenous Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws* (2nd ed.). Quintessence Publishing.
- Marx, R. E. (2008). Oral and Intravenous Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(8, Supplement), 140–141. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2008.05.280>
- Marx, R. E., Cillo, J. E., & Ulloa, J. J. (2007). Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>
- Marx, R. E., Sawatari, Y., Fortin, M., & Broumand, V. (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63(11), 1567–1575. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.010>
- Masson, D. R., O'Callaghan, E., & Seager, M. (2009). The knowledge and attitudes of North Wales healthcare professionals to bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws, 175–183.
- Mauri, D., Valachis, A., Polyzos, I. P., Polyzos, N. P., Kamposioras, K., & Pesce, L. L. (2009). Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: A meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0432-z>
- Mavrokokki, T., Cheng, A., Stein, B., & Goss, A. (2007). Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(3), 415–423. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.10.061>
- McDonald, M. M., Dulai, S., Godfrey, C., Amanat, N., Szynda, T., & Little, D. G. (2008). Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. *Bone*, 43(4), 653–662. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.05.019>
- Mehmet Fatih Sentürk, 1 Emre Cimen, 2 Aysegül Mine Tüzüner Öncül, & 3 Mine Cambazoglu4. (2016). Intratumoral awareness about bisphosphonate related osteonecrosis. *Pakistan Medical Association Journal*, 66(7), 880–883.
- Mehrotra, B., & Ruggiero, S. (2006). Bisphosphonate Complications Including

- Osteonecrosis of the Jaw. *Hematology*, 2006(1), 356–360.  
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.356>
- Mehta, R. S., & Chwistek, M. (2008). Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw #196. *Journal of Palliative Medicine*, 11(7), 1039–1041.  
<https://doi.org/10.1089/jpm.2008.9866>
- Mhaskar, R., Redzepovic, J., Wheatley, K., Oac, C., Miladinovic, B., Glasmacher, A., & Kumar, A. (2017). Bisphosphonates in multiple myeloma : a network meta-analysis ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *CochraneDatabaseof SystematicReview*, (12), 1–112.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003188.pub4.www.cochranelibrary.com>
- Migliorati, C. A., Saunders, D., Conlon, M. S., Ingstad, H. K., Vaagen, P., Palazzolo, M. J., & Herlofson, B. B. (2013). Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. *Journal of the American Dental Association*, 144(4), 406–414.  
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.2013.0134>
- Miller-Keane. (2003). Bisphosphonate. In *Miller-Keane Encyclopedia* (Seventh Ed). Elsevier.
- Minamizaki, T., Yoshiko, Y., Kozai, K., Aubin, J. E., & Maeda, N. (2009). EP2 and EP4 receptors differentially mediate MAPK pathways underlying anabolic actions of prostaglandin E 2 on bone formation in rat calvaria cell cultures. *Bone*, 44(6), 1177–1185. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.02.010>
- Mönkkönen, J., Koponen, H. -M, & Ylitalo, P. (1990). Comparison of the Distribution of Three Bisphosphonates in Mice. *Pharmacology & Toxicology*, 66(4), 294–298. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1990.tb00750.x>
- Montague, R., Hart, C. A., George, N. J., Ramani, V. A. C., Brown, M. D., & Clarke, N. W. (2004). Differential inhibition of invasion and proliferation by bisphosphonates: Anti-metastatic potential of zoledronic acid in prostate cancer. *European Urology*, 46(3), 389–402. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.04.022>
- Morrato, E. H., & Ling, S. B. (2012). The Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. *Medical Care*, 50(11), 970–986.  
<https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31826c872d>
- Mortensen, M., Lawson, W., & Montazem, A. (2007). Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate use: Presentation of seven cases and literature review. *Laryngoscope*, 117(1), 30–34.  
<https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000240885.64568.9e>
- Nagai, H., Safety, D., Chemical, T., Limited, I., & Industries, T. C. (1995). Effects of Basic Fibroblast Growth Factor ( bFGF ) on Bone Formation in Growing Rats. *Bone*, 16(3), 367–373.
- Nancollas, G. H., Tang, R., Phipps, R. J., Henneman, Z., Gulde, S., Wu, W., ... Ebetino, F. H. (2006). Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*, 38(5), 617–627.  
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.05.003>

- Orlandini, F., Bossard, D., Blanc, G., Bodard, A. G., Gourmet, R., Dore, F., ... Weitzmann, M. N. (2015). Clinical, radiographic, and biochemical characterization of multiple myeloma patients with osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *50*(1), 1333–1342. <https://doi.org/10.12659/AJCR.894162>
- Otto, S., Tröltzsch, M., Jambrovic, V., Panya, S., Probst, F., Ristow, O., ... Pautke, C. (2015). Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *43*(6), 847–854. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.03.039>
- Perez A. (2017). Manual de Patología General.
- Plotkin, L. I., Lezcano, V., Thostenson, J., Weinstein, R. S., Manolagas, S. C., & Bellido, T. (2008). Connexin 43 is required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*, *23*(11), 1712–1721. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080617>
- Porras, A. G., Holland, S. D., & Gertz, B. J. (1999). Pharmacokinetics of alendronate. *Clinical Pharmacokinetics*, *36*(5), 315–328. <https://doi.org/10.2165/00003088-199936050-00002>
- Poxleitner, P., Engelhardt, M., Schmelzeisen, R., & Voss, P. (2017). Prävention medikamentenassoziierter Kiefernekrosen. *Deutsches Arzteblatt International*, *114*(5), 63–69. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0063>
- Prado, N., & Carrasco, E. (2011). Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos. *Revista ADM*, *68*(11), 8–168.
- Qi, W. X., Tang, L. N., He, A. N., Yao, Y., & Shen, Z. (2014). Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: A meta-analysis of seven randomized controlled trials. *International Journal of Clinical Oncology*, *19*(2), 403–410. <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0561-6>
- Raj, D. V., Abuzar, M., & Borromeo, G. L. (2016). Bisphosphonates, healthcare professionals and oral health. *Gerodontology*, *33*(1), 135–143. <https://doi.org/10.1111/ger.12141>
- Rasmusson, L., & Abtahi, J. (2014). Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: An update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *International Journal of Dentistry*, *2014*(October). <https://doi.org/10.1155/2014/471035>
- Reid, I. R., Bolland, M. J., & Grey, A. B. (2007). Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone*, *41*(3), 318–320. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.04.196>
- Reid, I. R., & Cornish, J. (2012). Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nature Reviews Rheumatology*, *8*(2), 90–96. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.181>
- Reszka, A. A., & Rodan, G. A. (2003). Mechanism of action of bisphosphonates. *Current Osteoporosis Reports*, *1*(2), 45–52. <https://doi.org/10.1007/s11914-003->

0008-5

- Rks, W., & Pj, W. (2009). Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases ( Review ), (2).  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002068>.[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)
- Roelofs, A. J., Jauhiainen, M., Mönkkönen, H., Rogers, M. J., Mönkkönen, J., & Thompson, K. (2009). Peripheral blood monocytes are responsible for  $\gamma\delta$  T cell activation induced by zoledronic acid through accumulation of IPP/DMAPP. *British Journal of Haematology*, 144(2), 245–250. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07435.x>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5 SUPPL.), 2–12.  
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014). American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938–1956.  
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Ruggiero, S. L., Fantasia, J., & Carlson, E. (2006). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 102(4), 433–441. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.06.004>
- Ruggiero, S. L., Mehrotra, B., Rosenberg, T. J., & Engroff, S. L. (2004). Osteonecrosis of the Jaws Associated with the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(5), 527–534.  
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.02.004>
- Russell, R. G. G. (2011). Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*, 49(1), 2–19.  
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>
- Russell, R. G. G., Mühlbauer, R. C., Bisaz, S., Williams, D. A., & Fleisch, H. (1970). The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomised rats. *Calcified Tissue Research*, 6(1), 183–196.  
<https://doi.org/10.1007/BF02196199>
- Russell, R. G. G., Watts, N. B., Ebetino, F. H., & Rogers, M. J. (2008). Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International*, 19(6), 733–759.  
<https://doi.org/10.1007/s00198-007-0540-8>
- Saad, F., Brown, J. E., Van Poznak, C., Ibrahim, T., Stemmer, S. M., Stopeck, A. T., ... Dansey, R. (2012). Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*, 23(5), 1341–1347.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdr435>

- Saia, G., Blandamura, S., Bettini, G., Tronchet, A., Totola, A., Bedogni, G., ... Bedogni, A. (2010). Occurrence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Surgical Tooth Extraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(4), 797–804. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.10.026>
- Santos, L. L., Cavalcanti, T. B., & Bandeira, F. A. (2012). Vascular effects of bisphosphonates-A systematic review. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. <https://doi.org/10.4137/CMED.S10007>
- Sato, K., Suematsu, A., Okamoto, K., Yamaguchi, A., Morishita, Y., Kadono, Y., ... Takayanagi, H. (2006). Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *JEM*, 203(12), 2673–2682. <https://doi.org/10.1084/jem.20061775>
- Sawatari, Y., & Marx, R. E. (2007). Bisphosphonates and Bisphosphonate Induced Osteonecrosis. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 19(4), 487–498. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2007.07.003>
- Scagliotti, G. V., Hirsh, V., Siena, S., Henry, D. H., Woll, P. J., Manegold, C., ... Jacobs, I. (2012). Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: Subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *Journal of Thoracic Oncology*, 7(12), 1823–1829. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31826aec2b>
- Schett, G. (2011). Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone. *European Journal of Clinical Investigation*, 41, 1361–1366. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02545.x>
- Schett, G., & Teirelbaum, S. (2009). Osteoclasts and Arthritis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 24(7), 1142–1146. <https://doi.org/10.1359/JBMR.090533>
- Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme SDcep. (2011). Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates. *Dental Clinical Guidance*.
- Sedghizadeh, P. P., Kumar, S. K. S., Gorur, A., Schaudinn, C., Shuler, C. F., & Costerton, J. W. (2008). Identification of Microbial Biofilms in Osteonecrosis of the Jaws Secondary to Bisphosphonate Therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(4), 767–775. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.11.035>
- Serrano, A. J., Begoña, L., Anitua, E., Cobos, R., & Orive, G. (n.d.). Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecological Endocrinology*, 29(12), 1005–1014. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.813468>
- Shibahara, T., Morikawa, T., Yago, K., Kishimoto, H., Imai, Y., & Kurita, K. (2018). National Survey on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Japan. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.04.009>

- Silverman, S. L. (2008). Paget Disease of Bone. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 14(5), 299–305.  
<https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e318188b1f3>
- Simonet, W. S., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Kelley, M., Chang, M., Lu, R., ... Boyle, W. J. (1997). Osteoprotegerin : A Novel Secreted Protein Involved in the Regulation of Bone Density. *Cell*, 89, 309–319.
- Sinningen, K., Tsourdi, E., Rauner, M., Rachner, T. D., Hamann, C., & Hofbauer, L. C. (2012). Skeletal and extraskelatal actions of denosumab. *Endocrine*, 42(1), 52–62. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9696-x>
- Skerjanec, A., Berenson, J., Hsu, C., Major, P., Miller, W. H., Ravera, C., ... Waldmeier, F. (2003). The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Zoledronic Acid in Cancer Patients with Varying Degrees of Renal Function. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 43(2), 154–162.  
<https://doi.org/10.1177/0091270002239824>
- Sonis, S. T., Watkins, B. A., Lyng, G. D., Lerman, M. A., & Anderson, K. C. (2009). Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. *Oral Oncology*, 45(2), 164–172.  
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.04.013>
- Szekanecz, Z., Koch, A. E., & Tak, P. P. (2011). Chemokine and chemokine receptor blockade in arthritis , a prototype of immune-mediated inflammatory diseases. *The Netherlands Journal of Medicine*, 69(9), 356–366.
- Szekanecz, Z., & Vegvari, A. (2010). Division of Rheumatology, Third Department of Medicine, University of Debrecen Medical and Health Sciences Center, Debrecen, Hungary, Europe, 2 Veterans' Administration, Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan, USA, 3 University of Michigan Healt. *Frontiers in Bioscience*, 153–167.
- Takayanagi, H. (2007). Osteoimmunology : shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nature Reviews Immunology*, 7(April).  
<https://doi.org/10.1038/nri2062>
- Tanoue, R., Koi, K., & Yamashita, J. (2015). Effect of Alendronate on Bone Formation during Tooth Extraction Wound Healing. *Journal of Dental Research*, 94(9), 1251–1258. <https://doi.org/10.1177/0022034515592867>
- Terpos, E., Sezer, O., Croucher, P. I., García-Sanz, R., Boccadoro, M., San Miguel, J., ... Sonneveld, P. (2009). The use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn796>
- Vahtsevanos, K., Kyrgidis, A., Verrou, E., Katodritou, E., Triaridis, S., Andreadis, C. G., ... Antoniades, K. (2009). Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Clinical Oncology*, 27(32), 5356–5362. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.9584>
- Van Acker, H. H., Anguille, S., Willemen, Y., Smits, E. L., & Van Tendeloo, V. F.

- (2016). Bisphosphonates for cancer treatment: Mechanisms of action and lessons from clinical trials. *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.008>
- Vassiliou, V. (2010). Osteonecrosis of the Jaws. *Strahlentherapie Und Onkologie*, (7), 367–373. <https://doi.org/10.1007/s00066-010-2066-9>
- Walter, C., Klein, M. O., Pabst, A., Al-Nawas, B., Duschner, H., & Ziebart, T. (2010). Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells. *Clinical Oral Investigations*, 14(1), 35–41. <https://doi.org/10.1007/s00784-009-0266-4>
- Weiss, H., Pfaar, U., & Schweitzer, A. (2008). Biodistribution and plasma protein binding of zoledronic acid. *Drug Metabolism and ...*, 36(10), 2043–2049. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.021071.of>
- Xiao, W., Wang, Y., Pacios, S., Li, S., & Graves, D. T. (2015). Cellular and Molecular Aspects of Bone Remodeling. *Frontiers of Oral Biology*, 18, 9–16. <https://doi.org/10.1159/000351895>
- Yamashita, J., & McCauley, L. K. (2012). Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 12(3 SUPPL.), 233–247. [https://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70046-5](https://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70046-5)
- Yamazaki, T., Yamori, M., Ishizaki, T., Asai, K., Goto, K., Takahashi, K., ... Bessho, K. (2012). Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: A cohort study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(11), 1397–1403. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.020>
- Yoneda, T., Hagino, H., Sugimoto, T., Ohta, H., Takahashi, S., Soen, S., ... Urade, M. (2010). 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 Maxillofa. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. <https://doi.org/10.1007/s00774-010-0162-7>