

Osteonecrosis de los maxilares relacionada medicamentos y asociada con implantes y/o tratamiento de regeneración ósea: Revisión sistemática

António Granate-Marques ¹, Carlos Polis-Yanes ², Maria Seminario-Amez ², Enric Jané-Salas ³, Jose López-López ³

¹ DDS, Odontólogo. Master de Medicina, Cirugía e Implantología Oral, Facultad de Odontología - Hospital Odontológico Universidad de Barcelona, Universidad de Barcelona, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

² DDS, Odontólogo. Especialista Universitario en Medicina Oral. Máster en Medicina, Cirugía e Implantología Oral. Profesor Colaborador del Máster en Medicina, Cirugía e Implantología Oral, Universidad de Barcelona, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

³ Doctor en Medicina y Cirugía. Profesor de medicina Oral, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Profesor del Máster en Medicina, Cirugía e Implantología Oral. Universidad de Barcelona // Hospital Odontológico. Universidad de Barcelona // Grupo de Salud Oral y Sistema Masticatorio (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) IDIBELL. Universidad de Barcelona, Cataluña, España

Correspondencia:

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología)

Campus Universitario de Bellvitge

Departamento de Odontostomatología

Pabellón de Gobierno

C/FeixaLLarga s/n

08907 L'Hospitalet de Llobregat Barcelona, Spain

18575jll@gmail.com

Granate-Marques A, Polis-Yanes C, Seminario-Amez M, Jané-Salas E, López-López J. Osteonecrosis de los maxilares relacionada medicamentos y asociada con implantes y/o tratamiento de regeneración ósea: Revisión sistemática. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019;24 (Ed. esp.):163-72.
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

Indexed in:

- Science Citation Index Expanded
- Journal Citation Reports
- Index Medicus, MEDLINE, PubMed
- Excerpta Medica, Embase, SCOPUS,
- Índice Médico Español
- DIALNET
- LATINDEX

Originally cited as: Granate-Marques A, Polis-Yanes C, Seminario-Amez M, Jané-Salas E, López-López J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019 Mar 1;24 (2):e195-203.
Full article in ENGLISH:
URL: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v24i2/medoralv24i2p195.pdf>

Resumen

Objetivo: El objetivo de esta revisión es determinar si el tratamiento con Bifosfonatos u otros medicamentos antirresortivos y antiangiogénico influye en el éxito de la regeneración y / o tratamiento implantológico.

Material y Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed en los últimos 5 años utilizando las siguientes palabras: “Sinus Floor Augmentation”[Mesh] OR “Dental Implants”[Mesh] OR “Guided Tissue Regeneration”[Mesh] AND “Osteonecrosis”[Mesh]. Los artículos seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión fueron evaluados utilizando los 22 ítems de la declaración STROBE. Aplicamos la siguiente pregunta clínica PICO: ¿influye la terapia con agentes asociados a la Osteonecrosis medicamentosa en el éxito de los tratamientos regeneradores y implantológicos?.

Resultados: En la búsqueda inicial se obtuvieron un total de 27 artículos. Tras eliminar los que no hacían referencia al tema, estaban duplicados o no cumplían los criterios de inclusión/exclusión se realizó una lectura completa de los artículos y evaluamos su calidad metodológica, obteniendo 6 estudios de elevada calidad metodológica y 2 de moderada.

Conclusiones: La literatura que trata este tema es escasa, serían necesarios ensayos clínicos randomizados para establecer protocolos de actuación relativos al tratamiento implantológico, en pacientes en tratamientos antirresortivos. El riesgo de desarrollar una Osteonecrosis asociada a la regeneración/colocación de implantes en pacientes con enfermedades óseas benignas y con tratamiento antirresortivo es escaso, pero existe y no debe subestimarse. Sobre todo, en las áreas posteriores de la mandíbula/maxilar, si la duración del tratamiento con bifosfonatos es de más de 3 años, y si el paciente está bajo tratamiento con corticosteroides.

Palabras clave: Bifosfonatos, anticuerpos monoclonales, implantes, elevación del seno, regeneración ósea guiada, osteonecrosis.

Introducción

El término "Osteonecrosis de los maxilares" (ONM, Osteonecrosis of the jaws - ONJ) fue introducido por Marx en 2003 (1) y posteriormente por Ruggiero *y cols.* en 2004 (2,3). Este término se refiere a exposiciones óseas (en el maxilar o la mandíbula) sin curación temprana, asociadas al uso de Bifosfonatos (BF). Bagán *y cols.* (2005) describe la misma lesión asociada a la medicación antirresortiva en su serie de 10 casos clínicos, utilizando el termino necrosis ósea avascular (4).

Para que se considere una osteonecrosis asociada a bifosfonatos debe persistir al menos 6-8 semanas en ausencia de radioterapia en la zona afectada; y pueden estar asociadas -o no- a una alta morbilidad, dolor, movilidad dentaria, halitosis, parestesia, secuestros óseos y fistula intra o extraoral (5,6).

Los BF son un grupo de fármacos utilizados frecuentemente para modular el ciclo de remodelación ósea en trastornos óseos benignos como: osteoporosis, osteogénesis imperfecta y enfermedad de Paget. También se utilizan para prevenir y controlar la actividad ósea de ciertas neoplasias malignas, como el mieloma múltiple y las metástasis óseas de cáncer de próstata o de mama, entre otros (7). Según su mecanismo de acción se dividen en dos grupos principales: los de primera generación (sin-nitrógeno): etidronato, clodronato y tiludronato; y los de segunda y tercera generación (con-nitrógeno): alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato y ácido zoledrónico. La vía de administración incluye la vía oral y parenteral (7,8).

Los BF orales presentan una baja tasa de absorción y tienen una vida media corta (entre 30 y 120 minutos), con 20% a 80% de la sustancia depositada en el hueso (9). Sin embargo, los de utilización intravenosa poseen una alta biodisponibilidad y una vez absorbidos en el tejido óseo, pueden tardar más de 10 años en metabolizarse, y consecuentemente excretarse. Los BF que presentan una mayor afinidad de unión, en orden descendente, son: ácido zoledrónico > alendronato > ibandronato > risedronato > etidronato (8,10).

De acuerdo con el Grupo *Advisory Task Force on Bisphosphonate-related Osteonecrosis of Jaws* hasta el año 2007 se han prescrito 190 millones de tratamientos con bifosfonatos en todo el mundo (11). Estos fármacos presentan diferentes efectos adversos comunes: úlcera esofágica, fractura atípica del fémur, fibrilación auricular y osteonecrosis maxilar (5,12).

A pesar de que los BF son la causa farmacológica principal de osteoquimionecrosis; existen otros fármacos frecuentemente utilizados, en especial en los últimos años, en el tratamiento de la osteoporosis y metástasis ósea; denominados Anticuerpos monoclonales anti-RANKL, que pueden causar el mismo efecto adverso. Estos anticuerpos monoclonales como el Denosumab (Prolia®, Xgeva®), son anticuerpos monoclonales de IgG2 humano, altamente específicos para el activador del receptor del ligando del factor B nuclear (RANKL), inhiben la actividad de los osteoclastos,

reducen la reabsorción y aumentan la densidad ósea. El Bevacizumab (Avastin®) y Sunitinib (Sutent®), dos fármacos antiangiogénicos, son frecuentemente utilizados en pacientes oncológicos y pueden participar en la patogenia de la ONM (13-16).

Ruggiero *y cols.* (2014) en un artículo de actualización de la AAOMS, menciona que la incidencia de Osteonecrosis es mayor en pacientes que recibieron dosis elevadas de BF durante el tratamiento de enfermedades neoplásicas con metástasis, con una incidencia del 1 al 10 %. Esto podría estar asociado a la frecuencia y dosis pautaada (17-19). Por el contrario, en los escasos estudios de que disponemos, se ha confirmado que el riesgo de Osteonecrosis en pacientes que reciben BF para el tratamiento de la osteoporosis es muy bajo, entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/tratamiento y año (13,17,20).

Los pacientes que reciben terapia con BF o Denosumab para el tratamiento de metástasis óseas y mieloma múltiple, reciben pautas mensuales por vía intravenosa (para BF) o subcutánea (para Denosumab). Mientras que los pacientes con osteoporosis u otra enfermedad ósea como la enfermedad de Paget (osteitis deformans) requieren terapia antirresortiva a dosis mucho más bajas (Denosumab 60mg/6meses; ácido zoledrónico 5 mg cada 1 a 5 años) (21). Ruggiero & Drew (2007) (22) proponen una clasificación que permite estratificar la Osteoquimionecrosis en diferentes estadios según la gravedad de sus signos y síntomas. Posteriormente la AAOMS adapta esta clasificación incluyendo el estadio 0 y el paciente en riesgo de presentarla (3) (Tabla 1). Por otro lado, Bagán *y cols.* (2009) consideraron dos subdivisiones dentro del estadio II (23).

El diagnóstico de la Osteonecrosis se basa principalmente en la presencia de las siguientes características: paciente bajo tratamiento con BF, áreas de hueso expuesto sin cicatrizar más de 6-8 semanas y ausencia de radioterapia en la región craneofacial (19,24).

Los factores de riesgo se pueden dividir en dos grupos, los factores locales, que incluyen los tratamientos quirúrgicos (p. ej., extracciones dentales, colocación de implantes y procedimientos periodontales quirúrgicos) y enfermedades orales concomitantes (p. ej., enfermedades periodontales, caries y abscesos dentales), y los factores sistémicos, como la edad avanzada, uso de tabaco, terapia con corticosteroides y condiciones coexistentes como anemia y diabetes (25-27). Según la AAOMS, se desconoce el riesgo de desarrollar Osteonecrosis en pacientes que han estado expuestos a medicamentos antirresortivos para otras operaciones dentoalveolares, como colocación de implantes dentales y procedimientos de endodoncia o periodontales (19). La literatura nos cita que en ausencia de datos se recomienda que los implantes dentales no deben insertarse durante el tratamiento intravenoso con BF, pero en casos de administración oral, los implantes dentales pueden insertarse de forma segura en pacientes en tratamiento con BF orales durante menos de 3 años (19). No obstante, siempre deberá

Tabla 1. Clasificación de la osteoquimionerosis según la AAOMS y la subdivisión propuesta por Bagán y cols. (2009).

Estadio	Descripción	
En riesgo	Paciente asintomático, sin hueso necrótico aparente, con antecedentes de tratamiento antirresortivo o antiangiogénico.	
Estadio I	Pacientes asintomáticos sin evidencia de infección, pero con hueso expuesto y necrótico o una fistula sondable hasta el hueso.	
Estadio II	Pacientes sintomáticos. Presencia de dolor y evidencia clínica de infección (eritema en la región del hueso expuesto con o sin drenaje purulento) en pacientes con hueso expuesto y necrótico o una fistula que sonda al hueso.	
	Estadio IIa	Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña fistula sin exposición ósea, pero con síntomas: Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa
	Estadio IIb	Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña fistula sin exposición ósea, pero con síntomas: Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa la necrosis o bien los signos infecciosos derivados de ella
Estadio III	Presencia de dolor y evidencia clínica de infección en pacientes con hueso expuesto y necrótico o una fistula que sonda al hueso y uno o más de los siguientes: -Hueso necrótico expuesto más allá de la región del hueso alveolar dando lugar a fractura patológica, -Osteolisis amplia que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula inferior, o al suelo del seno maxilar, -Fístula extraoral, -Comunicación oro-antral u oro-nasal	

avisarse al paciente del posible riesgo inmediato o futuro (19). La mayoría de los autores coinciden en que el riesgo está estrechamente relacionado con la condición del paciente y la duración del tratamiento con los agentes antirresortivos, pero hay referenciado un número cada vez mayor de casos clínicos de Osteoquimionerosis después de la colocación de implantes dentales (24).

Dada la controversia actual sobre el tema, tenemos como principal objetivo de este artículo, revisar los estudios publicados valorando el pronóstico de los tratamientos rehabilitadores con implantes dentales (con o sin regeneración ósea previa) en pacientes pre-, post- o en tratamiento con agentes antirresortivos. Los resultados observados fueron la pérdida de implante, el fallo de los tratamientos regeneradores y la incidencia de Osteonecrosis.

Material y Métodos

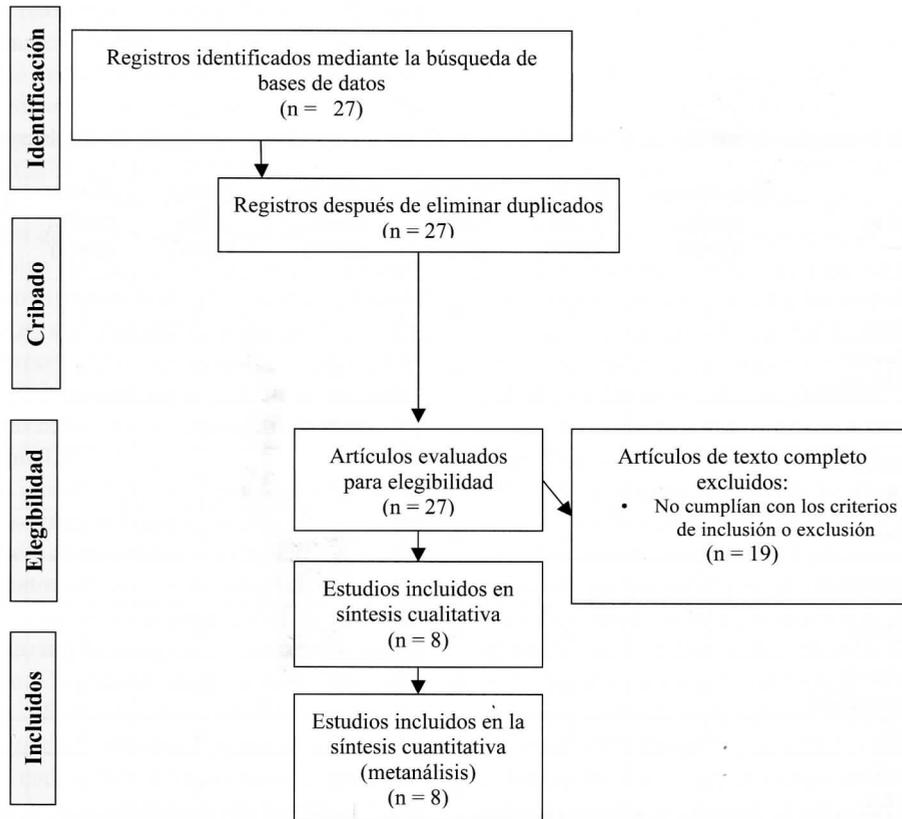
Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed en los últimos 5 años utilizando las siguientes palabras: “Sinus Floor Augmentation”[Mesh] OR “Dental Implants”[Mesh] OR “Guided Tissue Regeneration”[Mesh] AND “Osteonecrosis”[Mesh]. Se pautaron como criterios de inclusión aquellos artículos de estudios observacionales retrospectivos, prospectivos y de series de casos clínicos focalizados en el tema que incluyeron pacientes en tratamiento con agentes asociados a la Osteonecrosis medicamentosa y sometidos a un procedimiento de regeneración ósea guiada y/o implantes dentales, escritos en inglés, español o portugués, evaluados sobre humanos. Excluimos estudios experimentales de laboratorio; estudios en animales; estudios en que el tema

principal no fue la relación entre los implantes dentales y/o regeneración y la terapia sistémica con agentes antirresortivos y artículos duplicados. Dos autores (AMG y CPY) revisaron de forma independiente todos los artículos y extrajeron los datos de cada estudio, incluyendo el primer autor, el año de publicación, la población estudiada, el tipo de estudio, el género, la edad / rango promedio, los factores de riesgo, el seguimiento y la indicación del uso de bifosfonato, vía de administración, tipo de bifosfonato, duración del tratamiento, incidencia de MRONJ, etapa de MRONJ, ubicación de MRONJ, implantes perdidos, posición de los implantes perdidos y tipo de injerto. Los resultados obtenidos por AMG y CPY fueron comparados y revisados por un tercer investigador (MAS). Los autores (EJS y JLL) revisaron los datos, el borrador final del manuscrito y la versión final como nuevo control de calidad.

Evaluamos los estudios utilizando los 22 ítems de la declaración STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology), los estudios que presentaron al menos 15 de los 22 criterios evaluados fueron considerados como de elevada calidad metodológica; los que presentaron de 8 a 15 de los criterios fueron considerados “moderada calidad metodológica”; y aquellos estudios que presentaban menos de 7 criterios fueron considerados baja calidad metodológica” (29).

Redactamos este artículo según la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Protocols) y consideramos la siguiente pregunta clínica PICO: ¿influye la terapia con agentes asociados a la Osteonecrosis medicamentosa en el éxito de los tratamientos regeneradores implantológicos? (30).

Fig. 1. Diagrama del proceso de búsqueda y resultados.



Resultados

En la búsqueda inicial obtuvimos un total de 27 artículos con los que se hizo una revisión manual mediante la lectura de los resúmenes, a fin de excluir todos aquellos que no hacían referencia al tema, estaban duplicados o que no cumplieren los criterios de inclusión/exclusión, de esta revisión eliminamos 19 artículos, 5 por no ser pertinentes al tema y 14 después de la lectura completa con el fin de evaluar su calidad metodológica de los de los otros 22 (11 revisiones de la literatura, 5 son revisiones sistemáticas, 2 estudios cohort retrospectivos, 2 metanálisis, una serie de casos clínicos y una carta al editor), con el fin de evaluar su calidad metodológica (Figura 1). Finalmente obtuvimos un total de 8 artículos, 6 estudios de elevada calidad metodológica y 2 de moderada (Tabla 1). Incluimos en la revisión todos los artículos de elevada y moderada calidad, obteniendo 6 estudios observacionales, descriptivos y retrospectivos de serie de casos clínicos; 1 Estudio Observacional, Descriptivo y prospectivo de serie de casos y 1 Estudio Analítico Prospectivo Cohorte. En la Tabla 2 presentamos un resumen de los datos que consideramos más relevantes de los estudios revisados.

De los datos recogidos obtuvimos una muestra de 135 pacientes, siendo la gran mayoría mujeres (n=81) en que la edad varía entre los 42 y los 79 años. La principal indicación y vía de administración para el uso de bifosfonatos,

en la mayoría de los estudios, fue la osteoporosis y la vía oral, excepto en el estudio de Matsuo *y cols.* (2016) que utilizó una muestra de pacientes oncológicos en tratamiento con bifosfonatos intravenosos. Ochenta y dos pacientes desarrollaron osteonecrosis asociada a implantes, con una mayor prevalencia en los sectores posteriores del maxilar superior (n = 22) y la mandíbula (n = 33). Cuarenta pacientes estaban bajo tratamiento con BF intravenosos (promedio de la duración del tratamiento con BF: 44 meses) y 42 estaban bajo BF oral (promedio de la duración del tratamiento con BF: 56 meses). Solamente uno de los artículos revisados se enfoca en los procedimientos regeneradores.

Discusión

En los estudios incluidos en nuestra revisión la mayoría de los pacientes en tratamiento con bifosfonatos intravenosos estaban medicados con Ácido zoledrónico y la mayoría de los pacientes en tratamiento para la osteoporosis con bifosfonatos orales tomaban Ácido alendrónico (9,24-27,30). Kwon *y cols.* (2014) y López-Cedrún *y cols.* (2013) presentan que la mayoría de los pacientes que desarrollaron una Osteonecrosis asociada con la colocación de implantes dentales recibieron alendronato por vía oral (24,27).

Holzinger *y cols.* (2014) estudiaron la relación temporal entre la ocurrencia de la Osteonecrosis y el momento de colocación del implante, concluyendo que el riesgo de de-

Tabla 2. Evaluación según los criterios de la Declaración STROBE (x - Cumple con los criterios; 0 - No cumple con los criterios).

	Autores	Giovannacci y cols., (2016)	Khoury y cols., (2016)	Matsuo y cols., (2016)	Holzinger y cols., (2014)	Tam y cols., (2014)	Kwon y cols., (2014)	López- Cedrún y cols., (2013)	Jacobsen y cols., (2013)
Título y resumen	Título y resumen	x	x	x	x	x	x	x	x
Introducción	Contexto/ fundamentos	x	x	x	x	x	x	x	x
	Objetivos	x	x	x	x	x	x	x	x
Métodos	Diseño del estudio	x	x	x	x	0	x	x	0
	Contexto	x	x	x	x	x	x	x	x
	Participantes	x	x	x	x	x	x	x	x
	Variables	x	x	x	x	x	x	x	0
	Fuentes de datos/medidas	0	0	0	x	0	x	0	0
	Sesgos	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tamaño muestra	x	x	x	x	x	x	x	x
	Variables cuantitativa	0	0	x	x	0	0	0	0
	Métodos estadísticos	0	0	x	x	0	0	0	0
Resultados	Participantes	x	x	x	x	0	x	x	x
	Datos descriptivos	x	x	x	x	x	x	x	x
	Datos de las variables de resultado	x	x	x	x	x	x	x	x
	Resultados principales	x	x	0	x	0	0	0	0
Otros análisis	Otros análisis	0	0	0	0	0	x	0	0
Discusión	Resultados clave	x	x	x	x	0	x	x	x
	Limitaciones	x	x	x	x	0	x	x	0
	Interpretación	x	x	x	x	x	x	x	x
	Generalidad	x	x	x	x	0	x	x	x
Otra información	Financiación	0	0	0	0	x	x	0	0
Calidad Metodológica		Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Moderada	Elevada	Elevada	Moderada

sarrollar Osteonecrosis es mayor y más acelerado cuando la implantación se ha realizado después del inicio o durante la terapia con bifosfonatos (9). Dentro del mismo tema Giovannacci *y cols.* (2016) refieren que la duración promedio del tratamiento con bifosfonatos antes del inicio de la Osteonecrosis fue más prolongada en los pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales que los pacientes sometidos a terapia intravenosa (26). También Jacobsen *y cols.* (2013) reportan en su estudio que la duración promedio del tratamiento con bifosfonatos fue de 38 meses en los pacientes que recibieron BF intravenosos y de aproximadamente 50 meses en los pacientes que recibieron tratamiento de BF orales para la osteoporosis (30). Por otro lado, López-Cedrún *y cols.* (2013) y Giovannacci *y cols.* (2016) presentan un intervalo promedio más largo de aproximadamente 5 y 6 años respectivamente (24,26).

El estudio de Matsuo *y cols.* (2016) es particularmente interesante, una vez que se trata del único estudio revisado que enfoca su investigación en pacientes oncológicos y en tratamiento con bifosfonatos intravenosos. Además, solamente valora pacientes que empezaron la terapia con bifosfonatos después del tratamiento implantológico. En sus conclusiones refiere que el riesgo para la Osteonecrosis inducida por la terapia intravenosa con bifosfonatos debe evaluarse por separado en los pacientes que reciben dosis mensuales y los que reciben una inyección cada 6 meses, ya que tanto la enfermedad primaria como la dosis acumulativa son completamente distintas entre los dos formas de administración (16).

Algunos autores afirman que no solo la cirugía de implantes, sino también la existencia del implante en sí, parece estar asociada con Osteonecrosis (9,16,24-27). La mayoría de los artículos clasifican las Osteonecrosis en *Implant surgery triggered* (desencadenada por la Cirugía), cuando la Osteonecrosis ocurre inmediatamente después de la colocación del implante (de 2 a 10 meses) e *implant presence triggered* (desencadenada por la presencia de implantes), cuando la Osteonecrosis se desarrolló después de un año de la colocación del implante (26). Giovannacci *y cols.* (2016) en su estudio retrospectivo con 15 pacientes con Osteonecrosis alrededor de implantes dentales, relaciona 9 de los casos con la presencia en sí del implante, una vez que la Osteonecrosis surgió después de un intervalo de tiempo de 1 a 15 años, después del procedimiento quirúrgico y posterior osteointegración exitosa (26). Know *y cols.* (2014) analizaron una serie de 19 Osteonecrosis asociadas a implantes en pacientes bajo terapia con BF. De estos 19, 3 pacientes (15.8%) desarrollaron Osteonecrosis dentro de los 6 meses posteriores a la cirugía de implante. En 5 pacientes (26.3%) la Osteonecrosis se relacionó con el trauma quirúrgico de la explantación del implante y el desbridamiento del hueso. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes (n=11, 58%) la Osteonecrosis apareció sin ninguna relación con el trauma quirúrgico de la inserción o extracción del implante dental (27). López-Cedrún *y cols.* (2013) en su estudio, presentan una serie de 9 pacientes medicados con bifosfonatos orales

y con Osteonecrosis alrededor de los implantes en que la Osteonecrosis fue una complicación temprana (de 1 a 12 meses) en 4 pacientes (44.4%) y una complicación tardía (de 18 a 96 meses) en los 5 restantes (55.6%) (24). En 4 de los 27 pacientes valorados por Jacobsen *y cols.* (2013) la inserción del implante se realizó varios meses antes del inicio de la terapia de BP; concluyendo, por lo tanto, que, en esos pacientes, el implante en sí, y no la inserción quirúrgica, fue el factor local para el desarrollo de la Osteonecrosis (30).

Las Osteonecrosis asociadas a los implantes dentales, parece afectar preferentemente los sectores posteriores de la mandíbula y del maxilar y, por lo general, es una complicación tardía no relacionada con la intervención quirúrgica (24,26,30). En el estudio de Jacobsen *y cols.* (2013), nueve de los 12 pacientes mostraron fracaso del implante en la mandíbula o la zona posterior del maxilar (30).

El proceso etiopatológico de la Osteonecrosis sigue sin estar claro. Sin embargo, Jacobsen *y cols.* (2013), analizaron el hueso necrótico de 12 pacientes, obteniendo como resultado histológico, placas de Actinomyces en 7 de las muestras, permitiendo correlacionar el proceso de Osteonecrosis con la inflamación, además después de comenzar el tratamiento sistémico antibiótico, la incomodidad y otros síntomas como la hipoestesia se resolvieron en todos los pacientes (30). Kwon *y cols.* (2013), defienden en su artículo la teoría de que el mayor riesgo de desarrollar una Osteonecrosis en los implantes ya integrados, en pacientes que toman BF, podría explicarse con la reducida respuesta a la remodelación ósea una vez que el tejido óseo alrededor de los implantes dentales osteointegrados cargados, está sujeto a una continua remodelación (27). Tam *y cols.* (2014) presentan dos casos de Osteonecrosis asociada a implantes en pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales y proponen otra justificación en que el trauma quirúrgico durante la cirugía del implante pudo estimular la acumulación postoperatoria del fármaco en la localización del implante, en los pacientes que mantengan la terapia con bifosfonatos después de la cirugía (25).

Enfermedades como la diabetes, el tratamiento con corticosteroides y el hábito de fumar, se identifican como condiciones predisponentes para el desarrollo de Osteonecrosis. Sin embargo, no hay homogeneidad de datos en la literatura. En un estudio de Giovannacci *y cols.* (2016) el número de pacientes que recibieron corticosteroides fue más elevado, especialmente entre pacientes oncológicos (26). Matsuo *y cols.* (2016) en un estudio previo utilizando la misma muestra cohorte del artículo revisado, demostraron que las correlaciones entre Osteonecrosis y los factores sistémicos fueron significativamente bajas. Sin embargo, ciertos factores locales, en particular la higiene oral y las enfermedades infecciosas orales (ej. periimplantitis), demostraron correlaciones significativamente altas (16).

Uno de los grupos que estudiaron este tema, Kwon *y cols.* (2013), identifican tres patrones característicos de la destrucción ósea de la lesión de Osteonecrosis alrededor del

implante: i) *frozen type* (“tipo congelado”), necrosis ósea abundante alrededor del implante y del hueso alveolar adyacente (las áreas de necrosis son más evidentes que los componentes inflamatorios del tejido blando). ii) “osteolítico”, osteolisis extensa alrededor de un implante con/sin formación de secuestro (aumento de tejido blando inflamatorio y partículas óseas residuales necróticas o viables similares a la osteomielitis convencional). iii) en *block type* (“tipo en bloque”), secuestro en bloque con el implante (se mantiene una cantidad considerable de contacto implante-hueso).

Seis de los pacientes valorados por Kwon *y cols.* (2013) presentaban el secuestro de “tipo en bloque”, en que se observaba el mantenimiento de la osteointegración de la superficie del implante al hueso necrótico circundante. Estos hallazgos son distintos de la destrucción ósea típica inducida por enfermedad periimplantaria. Por lo tanto, el secuestro tipo “en bloque” parece ser una de las características de la Osteonecrosis relacionada con implantes (27). Dentro de la misma línea de investigación Tam *y cols.* (2014), reportan en su estudio que la mayoría de los implantes perdidos por daño térmico e infección bacteriana presentan una pérdida ósea marginal o alrededor del implante dental y que, en su serie de casos, cinco pacientes mostraron destrucción ósea alrededor del implante dental en que se formaron secuestró semejantes a las osteomielitis de la mandíbula (25). Cabe destacar que los estudios, como el de Jacobsen *y cols.* (2013), identificaron bacterias, en particular *Actinomyces*, en muestras de biopsia de hueso necrótico de pacientes con Osteonecrosis, esto asociado al fallo tardío de los implantes, lleva a que ciertos autores, entre ellos Holzinger *y cols.* (2014), consideraron la periimplantitis como un posible factor de riesgo para la Osteonecrosis. Sin embargo, concluyeron que son necesarios ensayos clínicos randomizados y prospectivos para establecer esta relación. (9,16,30,31). Todas las teorías sugeridas sobre MRONJ, propuestas por los diferentes autores, se resumen en la Tabla 3.

Relacionado con el mismo tema Matsuo *y cols.* (2016), con una muestra de pacientes oncológicos, en tratamiento con bifosfonatos intravenosos, identifica la disminución de las actividades de la vida diaria (AVD) -asociado a la quimioterapia (la terapéutica estándar para estos pacientes)- y consecuente mal mantenimiento de la higiene oral, como una de las causas principales para el desarrollo de la Osteonecrosis asociada a los implantes dentales (16).

La mayoría de las Osteonecrosis presentes en los estudios revisados son de estadios II o III, en las que el dolor fue el principal síntoma de presentación, asociado a signos de infección, como hinchazón y secreción purulenta (16,24,26). Es importante referir que no todos los estudios clasifican las Osteonecrosis en los estadios propuestos por la AAOMS, pero considerando que el estadio I es normalmente asintomático, se puede deducir que algunas Osteonecrosis pueden estar infra diagnosticadas (16).

Khoury *y cols.* (2016) presentan resultados muy positivos en su serie de casos, en que 15 pacientes en tratamiento con bifosfonatos y con atrofia ósea severa fueron tratados con injertos óseos utilizando bloques óseos mandibulares. Los resultados generales fueron similares a los de los pacientes sin tratamiento con Bifosfonato. Sin embargo, hay que destacar que los autores seleccionaron los pacientes a tratar, realizando una evaluación de los riesgos de cada paciente, rechazando el tratamiento regenerador en los pacientes de elevado riesgo. Según los autores, parte de sus resultados se debe a una correcta anamnesis para evaluar el riesgo individual, un buen protocolo quirúrgico, con cierre primario de la herida y con tratamiento antibiótico profiláctico y postoperatorio (32).

Ningún de los artículos hace referencia a la calidad de la rehabilitación protésica, excepto el de Holzinger *y cols.* (2014) que cita este factor como una de las limitaciones del diseño del estudio (9).

Sólo el trabajo de Tam *y cols.* (2014) menciona la experi-

Tabla 3. Teorías sugeridas sobre la colocación de implantes, agentes osteomoduladores y MRONJ.

Autores	Teorías sugeridas
Kwon <i>y cols.</i> (2013)	MRONJ en implantes ya integrados → Remodelación ósea reducida alrededor de implantes dentales osteointegrados cargados.
Tam <i>y cols.</i> (2014)	MRONJ en pacientes bajo BF orales → El trauma durante la cirugía de implantes estimula la acumulación postoperatoria del fármaco alrededor de los implantes en pacientes que mantienen la terapia con bifosfonatos después de la cirugía.
Jacobsen <i>y cols.</i> (2013); Holzinger <i>y cols.</i> (2014)	Muestras de biopsia de hueso necrótico de pacientes con MRONJ → infección por por <i>Actinomyces</i> - Periimplantitis.
Matsuo <i>y cols.</i> (2016)	Muestra de pacientes oncológicos con MRONJ → Disminución de las actividades de la vida diaria (ADL, por sus siglas en inglés) asociada con la quimioterapia y, en consecuencia, mantenimiento deficiente de la higiene bucal.

Tabla 4. Resumen de los estudios incluidos en la revisión.

Autor, año	Giovannacci y cols., (2016)	Khoury y cols., (2016)	Matsuo y cols., (2016)	Holzinger y cols., (2014)	Tam et al., (2014)	Kwon y cols., (2014)	López-Cedrún y cols., (2013)	Jacobsen y cols., (2013)
Tipo de Estudio	OD&RS-SCC	OD&PS-SCC	PA-CS	OD&RS-SCC	OD&RS-SCC	OD&RS-SCC	OD&RS-SCC	OD&RS-SCC
Género	6W / 5W, 4M (#)	15W	ND	13W	6 W	17W, 2M	8W, 1M	11W, 3M
Edad / rango promedio (años)	65.2 / 63.43 (#)	55 - 72	56.5 / 57 (*)	51.9 - 79.1	71,83	42-85	66	ND
Número de casos / controles	15 (6 / 9) (#)	15	6 / 38 (*)	13	6	19	9	14
Factores de Riesgo	Tob, Cort, SC (An, Diab)	ND	Hygiene	Tob, SC (Hyp, COPD, LH, G-6-PD-d)	SC (Hyp, Chem)	SC (Hyp, Diab)	Tob (Coex cond with Hyp) Cort	ND
Seguimiento (meses)	ND	> 36	24	ND	26	24	3 - 36	ND
Indicación del uso de Bifosfonato	Cases 5: Ost 1: Bc	Controls 1: Kc 4: Bc 1: Ost 3: Mm	15: Ost	44: Bc	5: Ost 3: Bc 3: Mm 1: Lc 1: HL	4: Ost 1: Bc 1: Mm	18: Ost 1: Mm	7: Ost 1: Osteoarthritis 1: Pr
Ruta de administración	Cases 5: Oral 1: Int	Controls 1: Oral 8: Int	15: Oral	44: Int	5: Oral 8: Intr	2: Oral 3: Int 1: Oral & Int	18: Oral & Int	9: Oral
Tipo de tratamiento con Bifosfonato	Ia Aa Za	Ia Aa Ris Clod	Ia Za Pam	Ia Aa Za Pam	Aa Za	Ia Aa Za Ris Pam	Ia Aa Ris	Ia Aa Za Pam
Duración del tratamiento (meses)	83.7 / 27.8 (#)	3 - 120	27 - 19.9	12 - 243	18 - 72	60,5	6-120	38-50
Incidencia de BRONJ (número de casos)	15	0	3 / 5 (*)	13	6	19	9	12
Estadaje	Cases I: 2; II: 1; III: 2; ND: II	Controls II: 5; III: 2 IV: 2 (#)	ND	ND	ND	ND	ND	I - 1 II - 8
Localización de BRONJ	Cases M: 3 m: 3	Controls M: 2 m: 7	ND	ND	M: 1 M: 12	PM: 2 Pm: 3 Am: 1	PM: 8 Pm: 10 Am: 1	PM - 1 Pm - 7 Am - 1
Implantes en usuarios de BP/ controles	34	71	19 (**)	47	19	ND	57	23
Implantes perdidos	ND	1 (***)	1	30	12	23	12	23
Posición de los implantes perdidos	ND	ND	Pm: 1	ND	PM: 5 AM: 0 Pm: 6 Am: 1	PM: 11 AM: 0 Pm: 10 Am: 2	PM: 1 AM: 0 Pm: 10 Am: 1	PM: 5 Am: 0 Pm: 6 Am: 12
Injertos	ND	34: Lg 13: Vg	ND	ND	ND	ND	ND	ND

OD y RS-SCC: estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de una serie de casos clínicos; OD y PS-SCC: estudio observacional, descriptivo y prospectivo de series de casos clínicos; PA-CS: estudio prospectivo de cohorte analítico; W: Mujeres, M: Hombres; ND: Datos no disponibles; Tob: Tabaco; Cor: Corticoterapia; An: Anemia; Diab: Diabetes; SC: Condiciones sistémicas; Hip: Hipertensión; HL: linfoma de Hodgkin; G-6-PD-d: deficiencia de G-6-PD; Chem: Quimioterapia; Coex cond: condiciones coexistentes; Ost: osteoporosis; Bc: cáncer de mama; Kc: cáncer de riñón; Ost: osteoporosis; Mm: mieloma múltiple; Lc: cáncer de pulmón, Lc; LH: histiocitosis de Langerhans; Pr: polimialgia reumática; PC: cáncer de próstata; Intr: Intravenoso; Ia: ácido ibandronico; Aa: ácido alendronico; Zc: ácido zoledronico; Iban: Ibandronato; Ris: risedronato; Alen: alendronato; Ris: risedronato; Pam: Pamidronato; Clo: Clodronato; Lg: Injerto lateral; Vg: injerto vertical; M: maxilar; m: mandíbulo; PM: maxilar posterior; AM: maxilar anterior; Pm: mandíbula posterior; Am: mandíbula anterior; (#) G1 (cirugía de implante activada) / G2 (presencia de implante activada); (*) Pacientes que toman BP y con implantes / Pacientes que toman BP sin implantes; (**) Número total de implantes en los 6 pacientes que desarrollaron osteonecrosis asociada o no a los implantes; (***) Implante con carga inmediata (retirado después de 5 meses de carga debido al movimiento).

encia del profesional como posible factor de riesgo para desarrollo de una Osteonecrosis asociada a la colocación e implantes (25).

Todos los artículos revisados se centran en el tratamiento con bifosfonatos, no existiendo hasta el momento de esta revisión, ningún estudio que cumpla los criterios de inclusión/exclusión sobre el papel de otros agentes (anti RANKL, inhibidores de la angiogénesis) en la Osteonecrosis asociada a implantes/regeneraciones.

Hay, por lo tanto, un consenso en la literatura sobre la contraindicación de colocación de implantes en pacientes oncológicos tratados con terapia antirresortiva intravenosa, y una opinión favorable generalizada sobre el tratamiento con implantes dentales en pacientes osteoporóticos sometidos a bifosfonatos orales, siempre y cuando se realice una evaluación de riesgo individual previa a la cirugía. El riesgo individual depende de la enfermedad primaria y su tratamiento, la medicación antirresortiva (sustancia, duración de la aplicación, frecuencia de aplicación), terapia concomitante, otras enfermedades de riesgo en implantología (diabetes etcétera). Otros factores de riesgo (no asociados a la medicación antirresortiva) incluyen: el tabaco, la edad avanzada, la inactividad física crónica, la obesidad, pacientes del sexo femenino y la mala higiene oral. Es fundamental explicar el riesgo potencial de Osteonecrosis no solo en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos que se someterán a cirugía de implantes sino también para pacientes que ya tienen implantes osteointegrados y que deben iniciar una terapia antirresortiva, debido al riesgo de desarrollar una osteonecrosis tardía – *implant triggered*.

En conclusión: i) La literatura que trata este tema es escasa y consiste principalmente en casos clínicos, series de casos y algunos estudios retrospectivos. Serían necesarios ensayos clínicos randomizados para establecer protocolos de actuación relativamente al tratamiento implantológico en pacientes en tratamientos antirresortivos. ii) El riesgo de desarrollar una Osteonecrosis asociada a la regeneración y/o colocación de implantes en pacientes con enfermedades óseas benignas es reducido, pero existe y no debe subestimarse. Sobre todo, en las áreas posteriores de la mandíbula/maxila, si la duración del tratamiento con BF es superior a 3 años, y si el paciente está bajo terapia con corticosteroides sistémicos. iii) El fracaso del implante debido a periimplantitis u osteonecrosis puede presentar manifestaciones clínicas relativamente similares; sin embargo, el “secuestro en bloque” parece ser una característica patognomónica del MRONJ, lo que puede ayudar a su diagnóstico. iv) Un riguroso protocolo quirúrgico con cierre primario de la herida, sin tensión, parece reducir el riesgo de Osteoquimionecrosis, siendo esencial que los pacientes asistan a revisiones periódicas después del tratamiento médico-quirúrgico. v) No hay, hasta la redacción de este artículo, literatura que cumpla los criterios de inclusión que hemos utilizado, sobre pacientes bajo tratamiento con Agentes monoclonales anti-RANKL y fármacos antiangiogénicos, por lo que la reco-

mendación es, de momento, proceder con estos pacientes de manera similar a los pacientes con bifosfonatos. Además, es importante tener en cuenta que muchos de los pacientes tratados con Denosumab, previamente fueron tratados con bifosfonatos para controlar la patología ósea benigna. vi) El especialista que prescribe debe ser consciente del riesgo y remitir el paciente al dentista para que lo evalúe antes de comenzar el tratamiento, dándole la oportunidad de ofrecer el mejor tratamiento de rehabilitación, de acuerdo con la terapia osteomoduladora del paciente, y en caso de que el paciente ya tenga implantes osteointegrados, advertir y explicar el riesgo de MROJ (Tabla 4).

Bibliografía

1. Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115–7.
2. Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:527–34.
3. Ruggiero S. An office-based approach to the diagnosis and management of osteonecrosis. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2013;21:167–73.
4. Bagan J V., Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: Series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.* 2005;34:120–3.
5. Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: from the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. *J head neck imaging.* 2016;45:20160049.
6. Spanou A, Lyritis GP, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : a literature review. *Oral Dis.* 2015;21:927–36.
7. Ribeiro de-Freitas N, Lima L, Boaventura de-Moura M, César Simamoto-Júnior P, de Magalhães D. Bisphosphonate treatment and dental implants : A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:e644–e51.
8. Silva LF, Curra C, Munerato MS, Deantoni CC, Matsumoto MA, Cardoso CL, et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws : literature review. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016;20:9–17.
9. Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzl A. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:1937.e1-8.
10. Fung P, Nicoletti P, Shen Y, Porter S. Pharmacogenetics of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27:537–46.
11. Leizaola-Cardesa IO, Aguilar-Salvatierra A, Gonzalez-Jaranay M, Moreu G, Sala-Romero MJ, Gómez- G. Bisphosphonates, vitamin D, parathyroid hormone, and osteonecrosis of the jaw. Could there be a missing link? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:e236–40.
12. Polymeri A, Kodovazenitis G, Polymeris A, Komboli M. Bisphosphonates: Clinical Applications and Adverse Events in Dentistry. *Oral Heal Prev Dent.* 2015;13:289–99.
13. Carlson ER, Schlott BJ. Anti-Resorptive osteonecrosis of the jaws: Facts forgotten, questions answered, lessons learned. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26:171–91.
14. Boquete-castro A, Calvo-guirado L, Aguilar-salvatierra A, Delgado-ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw . A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Impl Res.* 2015;27:367–75.
15. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res.* 2015;94:534–9.
16. Matsuo A, Hamada H, Takahashi H, Okamoto A, Kaise H, Chikazu D. Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients. *Odontology.* 2016;104:363–71.

17. Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL, Tan H, Zavras A, Laskarides C, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:810–7.
18. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44:568–85.
19. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938–56.
20. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42:922–32.
21. Morrison A, Khan A, Tetradis S, Peters E. Osteonecrosis of the Jaw. *J Can Dent Assoc.* 2015;81:f19.
22. Ruggiero S, Drew S. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res.* 2007;86:1013-21.
23. Bagan J, Jiménez Y, Díaz J, Murillo J, Sanchis J, Poveda R. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol.* 2009;45:645–6.
24. López-Cedrún JL, Sanromán JF, García A, Penarrocha M, Feijoo JF, Limeres J, et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: A case series. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51:874–9.
25. Tam Y, Kar K, Nowzari H, Cha HS, Ahn KM. Osteonecrosis of the Jaw after Implant Surgery in Patients Treated with Bisphosphonates - A Presentation of Six Consecutive Cases. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16:751–61.
26. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, Mortellaro C, Greco Lucchina A, Bonanini M, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants. *J Craniofac Surg.* 2016;27:697-701.
27. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25:632–40.
28. Elm E Von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Peter C, Gøtzsche P, et al. guidelines for reporting observational studies Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement : guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;344:61.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6; e1000097.
30. Jacobsen C, Metzler P, Rössle M, Obwegeser J, Zemmann W, Grätz KW. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: Clinical observations. *Clin Oral Investig.* 2013;17:167–75.
31. Tröltzsch M, Cagna D, Stähler P, Probst F, Kaeppler G, Tröltzsch M, . Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2016;44:1945–51.
32. Khoury F, Hidajat H. Extensive Autogenous Bone Augmentation and Implantation in Patients Under Bisphosphonate Treatment: A 15-Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2016;36:9–18.