

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE PERIODONCIA

**LA REPERCUSIÓN DE LOS BISFOSFONATOS EN LOS
TEJIDOS PERIODONTALES**

Trabajo especial presentado
ante la ilustre Universidad
Central de Venezuela por la
Odontóloga Haydee Alejandra
Sabelli Pérez para optar al
título de especialista en
Periodoncia.

Caracas, Diciembre 2010

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE PERIODONCIA

**LA REPERCUSIÓN DE LOS BISFOSFONATOS EN LOS
TEJIDOS PERIODONTALES**

Autor: Haydee Alejandra Sabelli Pérez

Tutor: Od. Ildemaro Rodríguez

Caracas, Diciembre 2010

Veredicto

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

Firma _____

Prof. Ildemaro Rodríguez. (Tutor)

CI:

Firma: _____

Prof. Willy Hohn.

CI:

Firma: _____

Prof. Gredy Lugo.

CI:

Lugar y fecha: _____

Observaciones:

DEDICATORIA

A mi padre que aún cuando no lo tengo aquí conmigo sé que de donde esté su amor reina en mí e hizo posible el logro de esta meta y por ser mí ejemplo a seguir.

Igualmente a mi madre que sí está conmigo.

A mis hermanos por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que de alguna u otra forma contribuyeron en la realización de este trabajo pero debo agradecer muy especialmente:

A mi tutor Odontólogo Ildemaro Rodríguez, especialista en Periodoncia, por brindarme su orientación, ayuda, paciencia y dedicación en la realización de este trabajo. Igualmente por su acertada orientación a mis actividades clínicas.

A la profesora María Antonieta Mendéz, Periodoncista, por brindarme su ayuda, apoyo y amistad en un momento tan difícil durante el post-grado.

Al profesor Ramíro Bastidas, Protésista, por orientarme y enseñarme todo lo que se refiere a oclusión, tema de suma importancia para la periodoncia.

A todos los demás profesores del Post-grado de Periodoncia, quienes de alguna u otra manera contribuyeron en mí crecimiento profesional y personal, y por tanto en la materialización de este trabajo. En especial a la profesora

Mireya García, coordinadora del programa, por su amistad y apoyo.

A mis queridos amigos y compañeros del Post-grado por ofrecerme su apoyo y colaboración, no sólo en la realización de este trabajo sino en la ejecución de mis actividades durante el Post-grado.

LISTA DE CONTENIDOS

	Pág
DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTOS	V
LISTA DE CONTENIDOS	VII
LISTA DE FIGURAS	X
RESUMEN	XI
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	3
1 PERIODONTITIS. GENERALIDADES	3
1.1. Definición de la Periodontitis	3
1.2. Etiopatogénesis de la Periodontitis	3
1.3. Tratamiento conservador de la Periodontitis	8
1.3.1 Tartrectomía, raspado y alisado radicular	8
1.3.2 Modulación del hospedero a través de estrategias farmacológicas	9
1.3.2.1 Regulación de la respuesta inmune e inflamatoria	11
1.3.2.2 Regulación de la producción de MMP	13
1.3.2.3 Producción de los metabolitos de ácido araquidónico	15
1.3.2.4 Regulación del metabolismo	

óseo	16
2 PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA REMODELACIÓN ÓSEA	17
3 BISFOSFONATO	27
3.1 Características químicas y tipos de bisfosfonatos	27
3.2 Mecanismo de acción de los bisfosfonatos	33
3.2.1 Inhibición de la formación y acoplamiento del osteoclasto	35
3.2.2 Inhibición de la actividad del osteoclasto	37
3.2.3 Inhibición de la adhesión del osteoclasto a la superficie mineralizada	38
3.2.4 Reducción del período de vida del osteoclasto por inducción de la apoptosis	38
4. PAPEL DEL BISFOSFONATO EN EL TRATAMIENTO DE LA PERIODONTITIS	40
4.1 Efectos inhibidor de la pérdida de hueso alveolar en la periodontitis	41

4.2 Efecto inhibitor de la resorci3n 3sea inducida por el levantamiento da un colgajo periodontal	51
5. Osteonecrosis Inducida por Bisfosfonatos (BON)	56
5.1 Prueba CTX y descanso en la toma de Bisfosfonatos	64
III.-DISCUSI3N	71
IV.-CONCLUSIONES	76
V. RECOMENDACIONES	79
VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

LISTA DE FIGURA

	Pág
Figura No 1 Estructura de Bisfosfonatos	28

RESUMEN

La formación ósea y la reabsorción ósea son dos procesos que van juntos. La disminución del tejido de soporte es una característica importante de la enfermedad periodontal y evitar la pérdida de tejido óseo se ha convertido en un objetivo importante de investigaciones y tratamientos preventivos. Se le ha dado diversos enfoques a la terapia periodontal orientados a modular la actividad del hospedero y de esta manera controlar la destrucción periodontal. Uno de estos fármacos que ha mostrado tener efecto inhibitorio de la actividad osteoclástica son los bisfosfonatos, los cuales han sido utilizados para la terapia de las enfermedades donde el metabolismo del tejido óseo y del calcio se encuentran alterados. La administración de los bisfosfonatos provee una posible estrategia eficaz para el control de la pérdida de soporte óseo periodontal y un coadyuvante en el tratamiento de esta patología.

I. INTRODUCCIÓN

Por la naturaleza infecciosa e inflamatoria de la Periodontitis, el tratamiento de ésta entidad se ha enfocado en la eliminación de los microorganismos presentes en la placa dental. Sin embargo, se ha podido demostrar que la patogénesis de la Periodontitis se deriva de la combinación de diversos factores como lo son, entre otros, la respuesta inmunológica, la edad, el sexo, los hábitos y las condiciones sistémicas del individuo, que se suman al efecto de la placa dental para producir la lesión del tejido periodontal.

El uso de ciertos quimioterapéuticos entre ellos las tetraciclinas y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), se han utilizado como coadyuvantes del tratamiento periodontal, con el fin de modular la respuesta inmune e inflamatoria del hospedero y de esta manera, interferir en las vías responsables de la destrucción de los tejidos.

Los bisfosfonatos, son una droga que posee afinidad con el tejido óseo y tiene la propiedad de impedir la resorción ósea a través de la inhibición de los osteoclastos y tiene la habilidad de aumentar la diferenciación de las células precursoras óseas hacia osteoblastos. Por tal razón, actualmente es empleada en el tratamiento de enfermedades donde se presenta alteración del metabolismo óseo.

Debido a que la enfermedad periodontal destructiva implica pérdida de hueso de la cresta alveolar, el bisfosfonato se podría considerar de utilidad en la terapia periodontal, el objetivo de este trabajo monográfico es analizar el papel de ellos y su aplicación en el tratamiento de la Periodontitis.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

1. PERIODONTITIS CRÓNICA. GENERALIDADES

1.1 Definición

La Periodontitis ha sido definida por varios autores como una enfermedad infecciosa e inflamatoria que afecta el periodonto e implica la pérdida de la estructura de soporte. Usualmente son cambios destructivos progresivos que llevan a la lesión del hueso y del ligamento periodontal. ^(7,85)

La Periodontitis, es considerada como una enfermedad progresiva donde se suceden episodios de destrucción del tejido, seguido por períodos de reparación y períodos prolongados de remisión. A pesar de ello, muestra un patrón de destrucción ósea y forman sacos patológicos, comunes en las diferentes formas de Periodontitis. ⁽³⁹⁾

1.2 Etiopatogénesis de la Periodontitis

La enfermedad periodontal es causada específicamente por microorganismos de la placa dental. ^(22,55,59,60,74,86) Ella está compuesta por un grupo de patógenos predominantemente aeróbicos y anaeróbicos facultativos Gram negativos entre los que se encuentran: *Porphyromonas gingivalis*, *Actinomyces actinomycetemcomitans* y *Bacteroides*

forsythus.^(60, 86) Las bacterias pueden sintetizar enzimas como las colagenasas, hialuronidasas, proteasas y condritín sulfatasas, que dañan las células del tejido conectivo y el tejido epitelial, al igual que los elementos intercelulares como el colágeno.⁽²²⁾

La enfermedad periodontal, resulta de la combinación de varios factores entre los que se encuentran: la activación crónica del sistema inmune, alteración del metabolismo del tejido conectivo, producción de enzimas y citocinas, destrucción directa del tejido por parte de las enzimas bacterianas, el factor de virulencia de los microorganismos y la influencia del medio.^(55,59,74)

Los cambios microbiológicos, sobre la membrana lipopolisacárida del antígeno y otros factores de virulencia que estimulan la respuesta del hospedero se relacionan con la etiopatogénesis de la enfermedad periodontal.^(55,59,74) Si ésta respuesta se perpetúa debido a la persistencia de las bacterias, se pierde el equilibrio del mecanismo homeostático y se produce la liberación de mediadores inflamatorios: interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), Metaloproteinasas (MMPs) y Prostaglandinas E2 (PGE2), que pueden promover la destrucción en la encía, de la matriz extracelular y estimular la

resorción ósea, por lo tanto, iniciar la gingivitis y luego la Periodontitis. ⁽⁵⁹⁾

En un tejido periodontal sano, hay una constante de migración de leucocitos polimorfonucleares (PNM) del plexo vascular hacia el epitelio de unión y hacia la superficie de la placa microbiana, siguiendo un gradiente de moléculas quimioatrayentes presentes en el fluido crevicular como son IL-8 y IL-1 α . Las células del epitelio de unión y del epitelio del surco secretan estos mediadores inflamatorios como respuesta a la acción de los lipopolisacáridos de las bacterias de la placa dental, para posteriormente atraer y activar más neutrófilos. ⁽⁶⁰⁾

En condiciones de salud, los fibroblastos del tejido gingival producen y mantienen el colágeno y los demás componentes de la matriz extracelular y además niveles elevados de inhibidores de tejido de la matriz de la metaloproteinasas (TIMP). Bajo la exposición de los lipopolisacáridos de las bacterias (LPS) y de las IL-1 β t TNF- α , se inhibe la síntesis de TIMP y se activa la síntesis de MMP. Como consecuencia se destruyen las fibras colágenas y los otros componentes de la matriz extracelular. ⁽⁶⁴⁾

Los neutrófilos secretan colagenasa, una de las MMPs que recibe mayor atención, debido a que su presencia, está

relacionada con la alteración del tejido periodontal. Esta enzima se encuentra en mayor concentración en el tejido gingival inflamado comparado con el tejido sano. Luego del tratamiento de la enfermedad, se produce una disminución de sus niveles. ^(34,60,64)

La colagenasa producida por los fibroblastos y la de los PMN tienen la habilidad de romper la triple hélice del colágeno tipo I, II y III, por lo tanto, puede degradar las fibras colágenas y todos los componentes del tejido conectivo de la matriz extracelular que se insertan en la superficie radicular; favoreciendo que el epitelio de unión se extienda lateral y apicalmente promoviendo la profundización del surco, la pérdida de la inserción epitelial y de ésta manera se origina el saco periodontal. ^(34,60)

Estudios previos han demostrado, que los PMN se encuentran alterados en cuanto a su estructura y función durante la enfermedad periodontal. ^(22,34) En aquellos individuos que no son susceptibles a desarrollar enfermedad periodontal, la respuesta inmunológica previene la extensión de las bacterias de la placa hacia el surco gingival evitando la formación de los sacos periodontales. ⁽⁶⁰⁾

El infiltrado inflamatorio presente en el saco, consiste en neutrófilos, linfocitos T, linfocitos B y monocitos. Los linfocitos

T y B cuando hacen contacto con los antígenos bacterianos se activan, para luego secretar mediadores químicos, entre los que se encuentran: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y el interferón gamma (IFN γ).⁽²¹⁾ Los monocitos activados por los LPS de las bacterias y por IFN- γ , secretan grandes cantidades de IL-1 β , TNF- α , PGE₂ y MMP.⁽⁶⁰⁾

La IL-1, IL-6 Y TNF- α , estimulan la resorción ósea e inhiben la formación de hueso *in vivo* e *in vitro*. Los estudios *in vitro* relacionados con el mecanismo de acción de la IL-1 sobre los fibroblastos sugieren que ésta puede actuar sobre los mismos promoviendo la destrucción o la reparación celular.⁽³⁴⁾

Por otro lado, en la periodontitis, los macrófagos y los fibroblastos activados secretan prostaglandinas (PG). Éstas se derivan del ácido araquidónico, un importante mediador de la inflamación, y está ligado con la etiopatogénesis de la enfermedad periodontal.⁽⁵⁵⁾ La PGE₂ es un potente vasodilatador e induce la producción de mediadores inflamatorios, ella actúa sobre los fibroblastos y osteoclastos y junto con las citocinas activa la producción de las MMPs para que se produzca la resorción ósea.^(34,55,75)

El proceso de la enfermedad, no necesariamente es la secuencia de una serie de eventos, sino una consecuencia de

procesos concurrentes que producen la destrucción de los tejidos periodontales.⁽⁷⁴⁾ No se conoce, que cantidad del tejido es destruido por acción directa de las bacterias y cuánto por acción indirecta, mediado por la reacción del hospedero al producto de las mismas.⁽³⁹⁾

1.3. Tratamiento conservador de la Periodontitis

1.3.1 Tartrectomía, raspado y alisado radicular

La tartrectomía comprende la remoción de la placa, cálculo y manchas de las superficies coronales y radiculares, mientras que el raspado y alisado radicular comprende la remoción del cemento o la superficie dentinaria que está irregular u ocupada por cálculo, toxinas o microorganismos.⁽²⁶⁾ Ambas técnicas se realizan durante la instrumentación, sin embargo, la preferencia de su aplicación va a depender de la superficie y los objetivos del terapeuta.^(75,86)

Estudios longitudinales sugieren que los procedimientos de tartrectomía y debridamiento radicular son tan efectivos en el tratamiento de la enfermedad periodontal como lo es la terapia quirúrgica. Sin embargo, si se compara con ésta última, la eliminación total de los irritantes subgingivales es más difícil de alcanzar.^(26,75) Igualmente, se ha demostrado, que el uso de instrumentos manuales, equipos sónicos y

ultrasónicos se hacen menos efectivos a medida que el saco patológico es más profundo.⁽⁷⁵⁾

La Academia Americana de Periodontología en su reunión mundial de 1989, reseña que la pérdida de inserción en pacientes con periodontitis puede ser contrarrestada con terapias conservadoras o no quirúrgicas. Si se logra la eliminación de la inflamación y el reestablecimiento de la salud gingival a través de los raspados radiculares, no se hace necesario practicar otra técnica; de lo contrario, recomiendan el acceso quirúrgico para alcanzar y lograr tales objetivos.⁽⁸⁶⁾

A la hora de elegir la técnica conservadora como tratamiento definitivo, se deben considerar varios factores: la severidad de la condición periodontal y la habilidad del clínico para lograr el acceso a las superficies radiculares, sobretodo en los dientes multirradiculares donde éste se dificulta.⁽⁸⁶⁾

1.3.2 Modulación del hospedero a través de estrategias farmacológicas

A pesar de que la placa dental es el factor etiológico primario de la enfermedad periodontal, su cantidad no determina la severidad y los patrones de destrucción que se producen en los tejidos periodontales.⁽⁷¹⁾

Según Ryan y Golub,⁽⁷⁰⁾ la enfermedad periodontal no se comporta como una infección clásica, si no más bien como una enfermedad oportunista. Los microorganismos siempre están presentes en el medio periodontal y no hay forma de eliminarlos en su totalidad, de manera que, existe una relación estrecha entre la virulencia de la especie que habita la cavidad bucal y la respuesta inmunológica del huésped determina las probabilidades que se produzca daño a los tejidos.

En vista de lo antes mencionado, a partir de 1985, las investigaciones se empiezan a concentrar en la interrelación de los microorganismos y el huésped, y es lo que Paquette et al.⁽⁶¹⁾ refieren como "La Era de la Interrelación Hospedero-Bacteria" en inglés "Host-Bacteria Inter-Relationship Era".

Durante este tiempo, se reconoce, que la respuesta del hospedero a la acción de las bacterias es igual o quizá más importante que la acción propia de los patógenos de la placa en la etiopatogénesis de la enfermedad periodontal.⁽⁷¹⁾

Page⁽⁶⁰⁾ determina tres componentes del tratamiento periodontal: a) tartrectomía y raspado radicular con o sin cirugía, b) antibióticoterapia, para la reducción de los microorganismos y c) el uso de drogas que regulen la respuesta inmunológica del hospedero con el fin de suprimir o

inhibir la destrucción de los tejidos blandos y la resorción ósea.

Esto produjo una inclinación en la búsqueda de terapias que modularan la respuesta del hospedero, para disminuir la progresión de la enfermedad y que pudieran actuar como métodos preventivos. Para tal fin, se han desarrollado diferentes investigaciones que establecen una acción de regulación de la respuesta inmune e inflamatoria, de la excesiva producción de MMPs, los metabolitos del ácido araquidónico y del metabolismo óseo. ^(57,71)

1.3.2.1 Regulación de la respuesta inmune e inflamatoria

Con respecto a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria, se mencionó anteriormente que la respuesta inicial del organismo a una infección incluye la activación y reclutamiento de los neutrófilos y macrófagos que subsecuentemente liberan mediadores, que a ciertas cantidades inician el proceso inflamatorio. ⁽²²⁾

Los macrófagos liberan interferón gamma (IFN- γ), éste a su vez libera óxido nítrico-sintetasa inducible (ONSi), una de las tres enzimas del óxido nítrico (ON) la cual está relacionada a procesos patológicos y fisiológicos. ^(27,42,57) En

un estudio realizado en animales a los cuales se les indujo la enfermedad periodontal a través de ligaduras en molares, se registraron altas concentraciones de ON, por lo que se le relacionó estrechamente con el proceso infeccioso. ⁽²⁷⁾ Esta hipótesis se confirmó cuando al grupo de estudio, se le administró un inhibidor selectivo del ONSi (mercaptoetilguanidina) notándose una reducción significativa de los mediadores de la inflamación y de la pérdida ósea, por lo cual se consideró a este inhibidor como un agente modulador de la respuesta del hospedero. ⁽⁴²⁾

Al igual que los inhibidores del ON se han utilizado citocinas que intervienen en la supresión del proceso inflamatorio. La IL-4, y la IL-10, pueden actuar sobre los macrófagos evitando la liberación de IL-1, TNF- α , intermediarios reactivos del oxígeno y ON. ⁽⁵⁷⁾ Cuando se administran estos bloqueadores de IL-1 y TNF- α se inhibe parcialmente la progresión de la periodontitis. ^(1,10) y al administrar IL-4 se induce a la muerte celular programada (apoptosis) de los macrófagos, disminuyendo, la cantidad de infiltrado inflamatorio que pueda promover la inflamación. ⁽⁴⁶⁾

A pesar de lo expuesto anteriormente, no está establecida la seguridad y eficacia de este tipo de terapia moduladora de la respuesta inmunológica del hospedero, ya

que no se ha identificado el método ideal para mantener a las citocinas inhibidas por tiempo prolongado, sin que se produzca un efecto contrario. De igual manera, no se conoce la implicación sistémica que puede acarrear tal condición. ⁽⁵⁷⁾

1.3.2.2 Regulación de la producción de Matriz de Metaloproteinasas (MMPs)

Si bien se han relacionado las MMPs con estados patológicos como la enfermedad periodontal, aún no se ha logrado establecer de forma definitiva, cuál de las células del hospedero es la responsable de la presencia excesiva de MMPs durante la misma. ^(24,25,70)

En 1995 Golub et al. ⁽²⁵⁾ refieren, que el exceso de estas enzimas se da por parte de las colagenasas o MMP-8 y a la gelatinasa o MMP-9. Posteriormente, Golub et al., ⁽²⁴⁾ en otro estudio publicado en 2001, identifican niveles de MMP-8 en fluido crevicular de pacientes con periodontitis crónica y por primera vez se reconoció la colagenasa-13 o MMP-3. Estos investigadores relacionaron esta enzima como una mediadora del proceso de resorción ósea y de la destrucción del cartílago. Sin embargo, sólo representó de un 3-4% del total de la muestra del fluido crevicular, siendo la de mayor concentración la MMP-8.

El reconocimiento de la relación que existe entre los niveles activos de MMPs y sus inhibidores en la enfermedad periodontal han apuntado hacia la aplicación de tratamientos, en los cuales se incluyan la administración de bloqueadores exógenos o sintéticos al igual que agentes que produzcan un aumento de los inhibidores endógenos, para que de esta manera, se evite la degradación del colágeno y por lo tanto la destrucción periodontal. ⁽²³⁾

La familia de las tetraciclinas, son uno de los inhibidores sintéticos más investigados, ya que el mecanismo de acción sobre las MMPs y las propiedades antimicrobianas de estos antibióticos son independientes. Una de las propiedades de las tetraciclinas es la habilidad que tiene de inhibir las MMPs presentes en la matriz extracelular, e igualmente, prevenir la conversión de pro-metaloproteinasas a metaloproteinasas activas.⁽⁷⁰⁾ Adicionalmente, estas sustancias, poseen mecanismos indirectos; esto se observa cuando se bloquea las MMPs que degradan e inactivan la α 1-antitripsina o inhibidor α 1-proteinasa y cuando disminuye el potencial de formación de citocinas, TNF- α , IL-1 β o factor activador de osteoclastos. ^(25,70)

Diversos estudios de diferentes tipos y diseños, han evaluado la eficacia de las dosis antimicrobianas de las tetraciclinas en pacientes con periodontitis crónica, específicamente de la doxiciclina. Ellos han dado resultados satisfactorios, sobretodo cuando se combina con la terapia no quirúrgica, y han demostrado su capacidad moduladora de las MMPs sin poseer acción o propiedades antimicrobianas que pudiesen producir resistencia bacteriana al antibiótico. (23-25,57,70)

1.3.2.3. Producción de los metabolitos de ácido araquidónico

Otro grupo de drogas utilizadas para intervenir en la respuesta del hospedero en la enfermedad periodontal y controlar la producción de los metabolitos del ácido araquidónico, son los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). (53,54,92,97) Entre los más utilizados para este fin se encuentran: la indometacina, (53) el ibuprofeno (54) y el flurbiprofeno. (97)

Nyman et al. (53) fueron los primeros en demostrar la inhibición de la progresión de la enfermedad periodontal, inducida en perros de la raza Beagle, a través de la aplicación de AINEs, específicamente indometacina. A partir de allí se evaluaron los resultados al emplear los otros AINEs. (54,97)

El mecanismo de acción de estos agentes farmacológicos, consiste en actuar sobre el metabolismo del ácido araquidónico inhibiendo la cicloxigenasa-2 (COX-2) y de ésta manera impedir la producción de PGE2, la cual, por lo general se encuentra elevada en fluido crevicular de pacientes con Periodontitis crónica, gingivitis y peri-implantitis, y es la responsable de la vasodilatación, edema y actividad colagenolítica y osteoclástica por parte de los macrófagos presentes en la inflamación. ⁽⁹²⁾

1.3.2.4. Regulación del metabolismo óseo

Cuando se establece la relación entre la osteoporosis y la pérdida dentaria, se sugiere a ésta como marcador del riesgo para la periodontitis. Ambas entidades comparten características y factores de riesgo comunes, como el hábito tabáquico y la edad. ^(93,94)

Por tales motivos, se ha sugerido que las terapias que se utilizan para prevenir y manejar la osteoporosis y la osteopenia, pudiesen inhibir la pérdida del hueso alveolar. ⁽⁵⁷⁾ Actualmente, existen pocas evidencias que soporten el concepto, que los suplementos de calcio o las terapias de reemplazo hormonal pueden reducir la progresión de la enfermedad periodontal. ^(52,57)

Una nueva clase de droga, el bisfosfonato, es empleado en pacientes con osteoporosis y enfermedad de Paget, pudiendo ser efectiva en el tratamiento de la periodontitis ya que actuaría sobre el proceso de remodelación ósea del hueso alveolar, el cual se encuentra exacerbado en presencia de Periodontitis⁽⁵⁷⁾

2. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA REMODELACIÓN ÓSEA.

El hueso alveolar es una parte especializada de los huesos maxilares, que representa la estructura de soporte principal de los dientes. Al igual que los otros huesos que conforman el esqueleto humano, el hueso alveolar está sujeto a un continuo remodelado asociado a la erupción dentaria y a las demandas funcionales durante la masticación. La habilidad del hueso de reponerse al remodelado es importante para la adaptación a la posición dentaria, pero puede contribuir en el proceso destructivo del hueso en la enfermedad periodontal.⁽⁷⁹⁾

La remodelación ósea, está asociada al proceso de formación y resorción ósea, están bajo el control de células especializadas: los osteoblastos y osteoclastos respectivamente, constituyen la unidad multicelular básica por sus siglas en inglés (BMU).^(46,49) En el hueso alveolar, éste

proceso de remodelado óseo llevado a cabo por las BMU requiere de 12 a 16 semanas.^(28,45,46,63)

Los osteoblastos son las células de mayor secreción activa del hueso. Son células cuboidales o ligeramente elongadas que se encuentran, en su mayoría, alineadas en la superficie ósea y son las principales responsables de la producción de la matriz orgánica del hueso.^(46,49) Estas células se derivan de las células mesenquimatosas para sintetizar colágeno entre otros componentes. Probablemente, son las encargadas de la mineralización ordenada del tejido óseo.⁽⁴⁹⁾

Existen ciertos factores de crecimiento como el factor transformador de crecimiento (TGF) tipo I y 11, factor de crecimiento de fibroblastos ácidos (aFGF), factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), Factor de crecimiento insulínico, (IGFs) tipo I y 11, que regulan la función de los osteoblastos.^(5,29)

Los osteoblastos activos poseen características específicas como lo son su ubicación y morfología, la presencia de fosfatasa alcalina, la presencia de receptores para la hormona paratiroidea (PTH) y 1,25 dihidroxivitamina

D3 [1,25(OH)₂ D3] y su habilidad de sintetizar colágeno tipo 1, osteocalcina y osteopontina. (5,20,29)

Los osteoclastos, por su parte, son células multinucleadas que se forman de la fusión de células que se derivan a su vez de las células hematopoyéticas, relacionadas con la serie fagocítica. Éstas se encargan del proceso de resorción ósea, alcanzando dichas zonas a través del aporte sanguíneo. La estrecha relación que existe entre las células óseas y las del estroma, sugiere que estas últimas estimulan el proceso de osteoclastogénesis. (5,29)

Los osteoclastos reabsorben el hueso en dos fases. Primero solubilizan el componente mineral y luego ingieren la matriz orgánica. El componente mineral se solubiliza acidificando el microambiente creado entre la matriz ósea y la membrana ondulada del osteoclasto. (5,20)

La acidificación (pH=4) se logra bombeando hacia el hueso iones de hidrógeno (H⁺). En el citoplasma de los osteoclastos, la anhidrasa carbónica cataliza la reacción entre el CO₂ y el H₂O dando lugar a CO₃H₂ que se disocia en CO₃H⁻ y H⁺. El H⁺ es bombeado activamente hacia la matriz ósea a través de la membrana ondulada mediante una bomba de protones dotada de una ATPasa específica. (5,20,29,49)

El CO_3H^- es expulsado fuera de la célula a través de la superficie opuesta donde es intercambiado activamente por iones cloruro (Cl^-). ^(5,20,29,49) El Cl^- no se acumula en el interior del osteoclasto puesto que es dirigido hacia la matriz ósea a través de canales específicos situados en la membrana ondulada. Una vez eliminado el mineral, la matriz orgánica es digerida por las colagenasas ácidas y otras enzimas proteolíticas de origen lisosómico. Cuando se ha completado el proceso de reabsorción, los osteoclastos mueren por apoptosis. Los núcleos se hacen más pequeños e hipercromáticos y se fragmentan hasta desaparecer; el citoplasma aumenta su acidofilia y posteriormente se retrae. Estos restos celulares son fagocitados posteriormente por los macrófagos. ^(5,20,29,49,79)

El desarrollo de los osteoclastos depende de la presencia de células accesorias como las células del estroma u osteoblastos, de igual manera los linfocitos, células dendríticas y los fibroblastos del estroma contribuyen para que se genere la función de los osteoclastos. ⁽⁷⁹⁾ Se han descrito varios factores humorales y locales que modulan la osteoclastogénesis en diferentes estadios de su desarrollo. Para que se produzca el proceso de formación del osteoclasto, es necesario la presencia de dos moléculas: el factor de crecimiento polipeptídico o factor estimulador de las colonias

(M-CSF) o (CSF-1) y el receptor activador del factor nuclear Kappa b ligando (RANK-L), el cual es miembro de la familia de proteínas del TNF y es un regulador clave del proceso de remodelación ósea, esencial para el desarrollo y activación de los osteoclastos. (5,20,29,46,49,69,79)

El M-CSF interviene en el proceso que lleva a la fusión de células progenitoras del osteoclasto para formar un osteoclastos multinucleados activos. (5,20,29,46,49,69,79) La interacción entre RANK-L, el cual se encuentra expresado en la superficie de la célula precursora del osteoblasto y en el estroma de los fibroblastos, y su receptor RANK, expresado en el osteoclasto progenitor, activa la cascada que conlleva a la diferenciación y activación osteoclástica. (29,69) El RANK-L Y su receptor RANK son considerados blancos en los tratamientos para enfermedades sistémicas que producen las resorciones óseas. (46)

La producción de RANK-L por la célula T puede regular la osteoclastogénesis y el remodelado óseo, lo cual explica la razón por la cual las enfermedades autoinmunes como el cáncer y la leucemia, y la enfermedad periodontal entre otras, resultan en pérdida local de tejido óseo. (5,19,29,69)

La actividad de la IL-1, el TNF- α y TNF- β , conllevan a una exacerbación del reclutamiento de células inflamatorias que va en menoscabo del hospedero, produciendo la pérdida ósea. Assuma et al.⁽¹⁾ al aplicar bloqueadores de receptores de IL-1 y TNF- α en sitios donde se indujo la destrucción periodontal, encontraron una reducción del 80% del reclutamiento de células inflamatorias en las zonas próximas al hueso, la formación de osteoclastos disminuyó en un 67% y la pérdida de tejido óseo fue de un 60%, por lo que concluyeron que dichos mediadores, intervienen en la actividad osteoclástica.⁽¹⁾

La 1,25 -dihidroxitamina D₃ parece ser un factor importante en la estimulación, fusión y diferenciación de osteoclasto progenitor a un osteoclasto maduro, para su posterior activación. La vitamina D por sí sola es biológicamente inactiva y puede ser considerada como una pro-hormona; la 1,25- Dihidroxitamina D₃ es un metabolito de la vitamina D que posee una mayor actividad: aumentando la absorción del calcio y fósforo desde el intestino hacia el torrente sanguíneo a través de transporte activo e incrementando la resorción ósea por la estimulación de los osteoclastos.^(5,29,49)

La hormona paratiroidea (PTH), es regulada por la concentración de calcio en el fluido extracelular. El efecto más importante de esta hormona *in vivo* es aumentar el recambio óseo, estimulando los osteoclastos para la resorción ósea y acrecentar la formación de nuevo tejido. *In vitro* inhibe la síntesis del colágeno óseo, por lo que lo observado *in vivo* puede ser indirecto y secundario. Una disminución del calcio estimula la secreción de esta hormona. La hormona se inhibe con el aumento del calcio, la deficiencia de magnesio de forma crónica y por la acción de metabolitos de vitamina D. Por lo tanto la acción de la PTH para aumentar la resorción ósea no es mediada directamente por la acción sobre los osteoclastos sino a través mecanismos intermediarios. ⁽⁴⁹⁾

La osteoprotegerina (OPG) también llamada "protectora del hueso" o factor inhibidor de la osteoclastogénesis, es una proteína que actúa como un receptor soluble el cual compite con RANK para poder interactuar con RANK-L, por lo que OPG es una inhibidora efectiva de la maduración y de la activación de los osteoclastos que ocurre durante la etapa final de su diferenciación. ^(29,30,56)

El proceso de resorción ósea es iniciado con un estímulo que activa de forma característica a estas dos moléculas. En estados patológicos los mediadores inflamatorios como el TNF- α , IL-1 e IL-6 intervienen en el proceso de resorción ósea

de forma independiente del RANK-L. ⁽⁴⁶⁾ La IL-1 estimula la pérdida de tejido mineralizado a través de la acción que ejerce sobre los osteoblastos, los cuales son inducidos por este mediador y transmiten señales a los osteoclastos para que estos produzcan la resorción ósea. ⁽⁸⁸⁾

El TNF- α , induce a la diferenciación en osteoclastos de las células progenitoras que son expuestas previamente o simultáneamente a RANK. ⁽³⁵⁾ La PGE2 producto de las células presente en la inflamación crónica, como los macrófagos, al igual que la PTH aumentan las expresiones de RANK-L y disminuye las de OPG promoviendo la resorción ósea. ^(5,20,49,69)

El ligamento periodontal interviene en la remodelación del hueso alveolar junto con los osteoblastos y osteoclastos. ^(30,87) En un estudio realizado por Ogasawara et al. ⁽⁵⁶⁾ en 2004 donde se examinó la expresión de RANK-L, RANK, IL-1 β y TNF- α en los osteoclastos del ligamento periodontal; RANK-L se expresaba en la superficie de los osteoclastos bajo condiciones fisiológicas y patológicas, mientras que la IL-1 β y TNF- α se observaron únicamente en condiciones patológicas.

Los mecanismos autocrinos (IL-1 β , TNF- α , RANK-L, RANK) que activan a los osteoclastos difieren entre sí. En este estudio *in situ*, el ligamento periodontal expresaba RANK-

L y OPG en condiciones fisiológicas e IL-1 β y TNF- α en ambas, patológicas y fisiológicas, lo cual sugiere que este mecanismo regula ambas condiciones. ⁽⁵⁶⁾

Los osteoblastos regulan la formación de osteoclastos vía RANKL-RANK y el mecanismo M-CSF - OPG, pero se desconoce si hay retroalimentación de los osteoclastos hacia los osteoblastos. ⁽⁵⁶⁾

A pesar de que el hueso alveolar tiene características especiales según sus propiedades funcionales, la composición de la matriz extracelular es similar a los otros huesos. ^(29,79) La matriz ósea se forma de un andamio de fibras colágenas entremezcladas de forma uniforme con depósitos de cristales de hidróxido de calcio y de fosfato llamados hidroxiapatita (Ca₁₀[PO₄]₆[OH]₂). Ciertas proteínas, como los proteoglicanos, regulan la formación de las fibras colágenas y provee continuidad entre éstas y los cristales minerales o entre los componentes de la matriz y las células. ^(29,79)

El elemento orgánico de la matriz comprende aproximadamente, un tercio de ésta y el inorgánico, conformado por el fosfato y el calcio en forma de cristales de hidroxiapatita, representan el resto de ella. Ésta última, con el tiempo reemplaza el componente acuoso del tejido conectivo del ligamento periodontal y del tejido gingival. ^(29,79)

El colágeno representa de un 80 a un 90% del componente orgánico del tejido óseo mineralizado. El colágeno tipo I es el principal (95%) y junto con el tipo V (5%) forman la fibra heterotípica en forma de bolsa o paquete que provee la integridad de la estructura básica del tejido conectivo; ambos son sintetizados por los osteoclastos. El colágeno tipo III expresado por los fibroblastos se mezcla con el tipo I para formar las fibras de Sharpey que se insertan desde el ligamento periodontal al hueso laminar del alvéolo, para brindar una conexión estable con el diente. ^(29,79)

La preservación del hueso alveolar va a depender de la presencia de los dientes, ya que la extracción de un diente es seguido por la reducción progresiva del hueso, de igual manera ocurre ante un trauma o infección como lo es la periodontitis crónica. Prevenir o minimizar la pérdida de tejido óseo es el objetivo principal de la terapia periodontal. La regeneración ósea se caracteriza por producirse en un ambiente estéril mientras que el hueso alveolar que presenta periodontitis crónica, debido a que se encuentra en un ambiente sometido a actividad inflamatoria, su regeneración se complica y requiere de un actividad celular coordinada y simultánea del hospedero. ⁽⁷⁹⁾

3. BISFOSFONATO

El bisfosfonato es una nueva clase de droga que se desarrolló durante la década de los 60' para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades que afectan el metabolismo óseo asociado con el incremento de la resorción ósea, como son la osteoporosis y la enfermedad de Paget. ⁽¹⁵⁾

Esta droga surgió por la inquietud de encontrar un análogo del pirofosfato ($P_2O_7^{-4}$), puesto que la presencia de este componente en plasma, dientes y hueso indicaba que regulaba in vivo no sólo la formación, sino la destrucción del tejido mineralizado. ⁽¹⁵⁾ Sin embargo, cuando el pirofosfato se administraba de forma parenteral sufría hidrólisis de la unión del fosfato y oxígeno (P-O-P) y se inactivaba con facilidad, por lo que su función terapéutica estaba limitada. (14,15)

3.1 Características químicas, tipos, efectos y dosis del bisfosfonato

Al modificar la estructura química del pirofosfato y sustituir un átomo de oxígeno por uno de carbón se produjo su análogo que anteriormente era llamado difosfonato y que actualmente se conoce como bisfosfonato. ^(50,52,54)

Este cambio en su estructura química lo hizo más resistente a la hidrólisis enzimática de la fosfatasa alcalina y la pirofosfatasa, convirtiéndose químicamente en una estructura más estable. ^(15,67,75) Al igual que el pirofosfato, el bisfosfonato tiene la propiedad de unirse a los cristales de hidroxiapatita del hueso y previene tanto su crecimiento como su disolución.

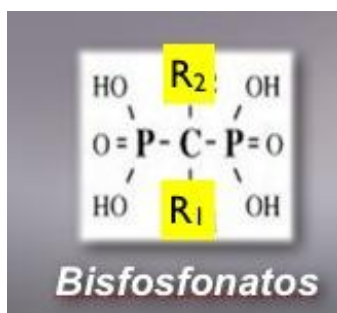


Fig 1. Estructura de Bisfosfonatos. Lozano-Tonkin C. Farmacología del calcio y del hueso. En: Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA. Farmacología básica y clínica Velazquez. Editorial Panamericana. 18 Edición. Argentina. 2009.

Al incluir un grupo hidroxilo en R1 la unión se intensifica. La estructura de R2 y la configuración tridimensional determina el efecto del bisfosfonato sobre las células y su eficacia como inhibidor de la resorción ósea. La estructura básica del bisfosfonato, permite variaciones del mismo, al cambiar sus cadenas laterales R1 y R2. ^(15,67) Los diferentes tipos de cadenas ubicados en R1 Y R2 modifican tanto *in vitro* como *in vivo* sus características físico-químicas, biológicas, terapéuticas y toxicológicas. No está claro si estos

compuestos actúan en un mismo blanco, sin embargo sugieren que existen diferencias entre ellos. ^(15,82)

Las propiedades anti-resorción de los bisfosfonatos se potencia 10 veces entre cada generación. La primera, se caracteriza por presentar cadenas alquílicas; entre éstas encontramos el etidronato. La segunda incluye el alendronato y pamidronato y se caracteriza por ser aminobisfosfonatos por su grupo terminal de tipo amino. El risedronato pertenece a la tercera generación y posee cadenas cíclicas. ^(16,82)

La droga posee dos formas de presentación en tabletas y en solución y el tiempo de administración varía según el tipo de bisfosfonato ya que éste determina la potencia de la droga para producir la inhibición de la resorción. ⁽³⁸⁾

Estos medicamentos poseen dos efectos biológicos fundamentales: producen inhibición de la calcificación cuando se administran a dosis elevadas e inhibición de la resorción ósea en menor dosis. ⁽⁶⁶⁾ El principal objetivo que se buscaba al crear un equivalente del pirofosfato, consistía en producir un componente que inhibiera la formación de las sales de fosfato de calcio sin que fuese destruido por la acción enzimática, y pudiese utilizarse en enfermedades donde se produjera mineralización ectópica. ⁽¹⁹⁾ Las aplicaciones de

esta droga se limitaron al tratamiento de la aterosclerosis y para combatir el cálculo dental. ^(5,16)

En los experimentos realizados en animales, esta droga en dosis elevadas, ha mostrado disminuir los depósitos minerales, actúa sobre el colesterol, la elastina y colágeno, evitando su acumulación en las arterias, inhibiendo la calcificación que la formación de cálculos producen en las válvulas protésicas del corazón y disminuyendo las renales. ^(16, 19,82) Sin embargo, en humanos, esta droga no tiene esa aplicabilidad ya que a la dosis equivalente produciría alteración de la mineralización normal del hueso. ^(54,55,56)

El bisfosfonato es un poderoso inhibidor de la resorción ósea, su potencia varía de acuerdo a su estructura. Esto ha sido demostrado in vitro, en cultivos celulares e in vivo en animales y humanos, aplicándose en el tratamiento de enfermedades como la osteoporosis, en las neoplasias malignas que producen osteolisis, el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget. ⁽¹⁶⁾

Esta droga posee poca biodisponibilidad oral, lo que indica que la fracción de la dosis que alcanza la circulación sistémica es reducida cuando se toma por esta vía. La administración oral de los bisfosfonatos, no puede ser determinada por los niveles en plasma. Afortunadamente,

como la disponibilidad del bisfosfonato sistémico es en su mayoría secuestrado por el hueso, y debido a que la orina es la única vía de excreción; se puede estimar el grado de absorción oral a través de este medio.⁽³⁷⁾

La poca absorción oral de la droga se atribuye a su escasa lipofilidad la cual no permite el paso a través de las membranas epiteliales.⁽¹⁸⁾ La absorción oral depende de la dosis administrada. Lin et al.⁽³⁷⁾ demostraron, que cuando se aumentó la dosis de alendronato de 2 a 40 mg/kg en un experimento en animales, la biodisponibilidad incrementó de 0,5% a 5%.

En lo que respecta a su interacción con los alimentos, se observó en un grupo de personas, que la absorción disminuía cuando se tomaba con las comidas; hallándose valores de 1,5-3,5% del medicamento un día después de la toma en ayunas, y de cero cuando fue acompañada con la comida.⁽³⁷⁾

La distribución de esta droga no es uniforme. El hueso se puede dividir macroanatómicamente en dos tipos: hueso compacto o cortical y hueso trabecular. Como se señaló anteriormente, el hueso está en un constante recambio modelando y remodelando. El hueso trabecular posee un recambio del 80%, pero representa el 20% del total de huesos

del esqueleto, en cambio el hueso cortical, representa el 80% del esqueleto pero tiene un recambio de 20%.^(38,73)

Los bisfosfonatos tienen una predilección a la unión con aquellos huesos que poseen una velocidad de recambio elevada, por lo tanto su distribución no es homogénea. Esto se debe, a que en este tipo de hueso, existen zonas de exposición de hidroxiapatita debido a la formación de nuevo tejido o como preparación para la resorción, por lo tanto hace que éste sea más accesible para la droga circulante.⁽³⁸⁾

Sato et al.⁽⁷³⁾ demostraron, al aplicar una dosis única de Alendronato a 0,4mg/Kg a los animales de experimentación, que no había un patrón de densidad uniforme en la superficie mineralizada, ya que un 70% de la superficie resorbida estaba densamente cubierta por el alendronato, comparado con un 2% de la zona de formación ósea. Estos resultados apoyan la tesis que la hidroxiapatita expuesta en la superficie, es la más accesible para los bisfosfonatos.^(38,73)

El continuo remodelado óseo varía a lo largo de la vida; por lo tanto, es un proceso que depende de la edad y del género. Es por ello que la droga no actúa de igual manera para las diferentes edades y sexo, ya que los bisfosfonatos van a preferir unirse a los huesos que poseen alta rata de

remodelado. ⁽³⁸⁾ Lin ⁽³⁸⁾ refiere, en su revisión de las propiedades del bisfosfonato, que esta droga tiene una vida media en humanos de por lo menos 10 años. En vista a esto, la dosis varía considerablemente entre los diferentes tipos de bisfosfonatos como resultado de su marcada diferencia de potenciación. Entre las contraindicaciones de esta droga encontramos la intolerancia conocida o la hipersensibilidad a los componentes del medicamento, osteomalacia, insuficiencia renal grave, anormalidades esofágicas, imposibilidad de permanecer sentada, erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos, hipocalcemia, embarazo o lactancia. ⁽³⁸⁾

3.2 Mecanismo de acción de los bisfosfonatos

El mecanismo preciso por el cual el bisfosfonato produce la inhibición de la resorción ósea no está totalmente claro, sus efectos se pueden considerar en tres niveles: a nivel tisular, a nivel celular y a nivel molecular. ⁽⁶⁸⁾

Nivel Tisular:

La acción del bisfosfonato a nivel tisular consiste en la reducción del recambio óseo. Esto se evidencia por la disminución de la resorción y formación ósea. ⁽⁶⁸⁾ Normalmente, el hueso destruido es reemplazado por la formación de nuevo tejido mineralizado a través de la unidad

multicelular básica (BMU). El total de hueso resorbido y formado va a depender del número de BMU constituidas y del tiempo en que estas están activas. ^(5,29)

En condiciones de normalidad, la cantidad de hueso formado en cada BMU se iguala a la cantidad destruida, por lo tanto el balance es cero. En enfermedades como la osteoporosis, existe una relación negativa de BMU ya que la cantidad de hueso perdido es mayor al que se forma para reponerlo. ^(5,16,19,29,66) En este caso, la acción del bisfosfonato es producir un balance positivo sobre la BMU disminuyendo de esta manera la resorción ósea. ^(14,16,19,66)

Nivel Celular:

Las investigaciones proponen diferentes mecanismos de acción a nivel celular, en las que se incluyen: inhibición del desarrollo de los osteoclastos a partir de la célula hematopoyética precursora, la inducción de la apoptosis o muerte celular ^(3,14), reducción de su actividad, ⁽⁷³⁾ y la estimulación de la producción de factores inhibitorios de los osteoclastos. ⁽⁹¹⁾

Nivel Molecular:

A nivel molecular, no se ha identificado el blanco específico del bisfosfonato, responsable de la inhibición de la resorción ósea mediada por los osteoclastos. ^(14,67) Sahni et al

(72) señalan que el efecto del bisfosfonato sobre la osteoclastogénesis, a bajas concentraciones y por corto tiempo, actúa sobre los receptores de la membrana de la célula, por donde interactúan con enzimas u otras moléculas que pueden afectar el metabolismo celular.

Fleisch⁽¹⁷⁾ establece, que si bien el bisfosfonato ejerce su efecto bioquímico a nivel molecular, como el observado en la disminución de la producción de ácido, al inhibir el H+ATPasa vacuolar del osteoclasto, la inhibición de las enzimas lisosomales, de la síntesis de PG y de las MMPs desafortunadamente, no han sido lo suficientemente precisas en mostrar una correlación directa con la inhibición de la resorción ósea in vivo. ^(9,17)

3.2.1 Inhibición de la formación y acoplamiento del osteoclasto

La inhibición de la formación del osteoclasto ha sido demostrada por diferentes experimentos con bisfosfonatos. ⁽⁵⁷⁾ El efecto de esta sustancia en el acoplamiento del osteoclasto puede ser de forma directa y/o indirecta. Es aceptado abiertamente que las células del linaje osteoblástico controlan el reclutamiento y la actividad del osteoclasto bajo condiciones fisiológicas y patológicas. ^(68,91)

Vitte et al., ⁽⁹¹⁾ con el fin de examinar el mecanismo mediante el cual los osteoblastos median el efecto del bisfosfonato sobre la inhibición de la resorción ósea, proponen dos modelos operacionales posibles: el primero señala que el bisfosfonato puede suprimir la síntesis de un factor estimulador de los osteoclastos y el segundo, que la droga puede inducir al osteoblasto para que sintetice un inhibidor que funcione reduciendo la actividad del osteoclasto o interfiriendo con el desarrollo del mismo.

La investigación establece, que las células del linaje osteoblástico in vitro, actúan como mediadores del efecto inhibitor del bisfosfonato a través de la síntesis hormonal y citocinas que afectan el acoplamiento y la supervivencia de los osteoclastos.⁽⁹¹⁾ Se han referido muchos factores que estimulan la resorción ósea como lo es PTH, PGE2, IL-1 Y TNF- α , los cuales actúan de forma indirecta a través de los osteoblastos. ^(14,30)

Diversos estudios han examinado el mecanismo por el cual el bisfosfonato, a través de los osteoblastos, altera la formación del osteoclasto; concluyendo que no sólo se ve afectada la resorción de los osteoclastos maduros y su precursor en la superficie del hueso en la formación y el acoplamiento, sino que ejercen una acción sobre los

osteoblastos, sin modificar la capacidad de osteoclastogénesis de las células osteoides. ^(8,51)

En humanos, la inhibición la osteoclastogénesis por parte de los diferentes bisfosfonatos, es sustentada por la reducción del número de osteoclastos y la escasa concentración de la droga en sangre. ^(14,67)

3.2.2 Inhibición de la actividad del osteoclasto

Sato et al. ⁽⁷³⁾ refieren que después de la administración de bisfosfonato, específicamente el alendronato, éste se une a la hidroxiapatita en la superficie del hueso a través de las integrinas; posteriormente, la acidificación que se produce en la fase inicial del proceso de resorción, causa la liberación del alendronato hacia el espacio confinado por la zona sellada, aumentando la permeabilidad del osteoclasto lo que produce una deficiencia de la función del borde ondulado del osteoclasto deteniendo de esta manera la resorción.

Azuma et al. ⁽²⁾ sugieren, que la mayor contribución del bisfosfonato contra la resorción ósea se debe a la distribución de éste sobre la superficie del hueso y su efecto inhibitorio directamente sobre los osteoclastos que se ubican en la reducción superficial del hueso.

3.2.3 Inhibición de la adhesión del osteoclasto a la superficie mineralizada

Colucci et al. ⁽⁸⁾ explican, que la reducción de la adhesión de los osteoclastos al hueso cuando se administra bisfosfonato (alendronato), se debe a la interferencia que se produce en el receptor de la célula que reconoce la proteína del hueso como la integrina $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, inhibiendo de esta manera el acoplamiento del osteoclasto sobre la superficie ósea, por lo tanto no se produce la resorción ósea.

3.2.4 Reducción del período de vida del osteoclasto por inducción de la apoptosis

La apoptosis o la muerte programada del osteoclasto ha sido descrita como una vía común de funcionamiento de esta célula. La vida media del osteoclasto determinada en estudios histológicos es de 2 a 4 semanas, y su vida máxima *in vitro* es alrededor de las 2 semanas. ^(14,67)

Diversos estudios, han demostrado que el bisfosfonato puede causar la apoptosis del osteoclasto *in vivo* e *in vitro*. ^(3,13,89) Uno de los mecanismos señalados es alterando la vía del mevalonato, que es la vía del metabolismo del colesterol. ^(13,17,43,89)

Aquellos bisfosfonatos en cuyo contenido se encuentra el nitrógeno han demostrado actuar sobre esta vía, inhibiendo el farnesilpirofosfato sintetasa (FPP), y geranylgeranylpirofosfato sintetasa (GGPP) que cataliza la reacción que genera farnesil pirofosfato y geranylgeranyl pirofosfato, ambos requeridos para la prenilación de pequeñas proteínas de acoplamiento a la guanosina trifosfato (GTP), como Ras, Rho, Rac y Rab que están envueltas en la función del citoesqueleto de muchas células incluyendo los osteoclastos. Como consecuencia, se afecta la actividad de éste, debido a la pérdida de la integridad de su estructura induciendo de esta manera su apoptosis. ^(13,43,89)

Basado en lo anterior se han realizado diferentes investigaciones para determinar si este mecanismo de acción ocurre en los otros tipos de bisfosfonatos, Fisher et al. ⁽¹²⁾ evaluaron a los bisfosfonatos con nitrógeno, como el alendronato, el risedronato y el ibandronato sobre la inhibición de la resorción ósea a través de su intervención en la vía del mevalonato y los comparó con el etidronato y el clorodronato, los cuales no contienen nitrógeno. Los resultados obtenidos señalaron que se produjo la inhibición de la FPP por aquellos bisfosfonatos nitrogenados. ⁽⁴¹⁾

La muerte de estas células por parte de los bisfosfonatos no nitrogenados comprende la activación de caspasas, las cuales son enzimas que pertenecen a la familia de las cisteinproteasas que degradan los sustratos intracelulares como poliadenosín trifosfato (ADP)-ribosopolimerasa, proteinquinasas S y las proteínas de la lámina nuclear. ⁽³⁾ Los bisfosfonatos provocan específicamente la activación de la caspasa-tipo 3 proteasa, encargada de la proteólisis de los sustratos intracelulares y la pérdida de la enzima GTPasa necesaria para la supervivencia del osteoclasto, por lo tanto se produce la apoptosis o muerte celular de la célula. ⁽⁵⁸⁾

A pesar de que no se ha podido aclarar con exactitud el mecanismo de acción, no dejan de ser notorios los efectos que tienen los bisfosfonatos de forma directa e indirecta sobre los osteoclastos. ^(2,3,8,9,13-17,19,51,66-68,72,73,80,82,88,89,91)

4. PAPEL DEL BISFOSFONATO EN EL TRATAMIENTO DE LA PERIODONTITIS

La mayoría de las investigaciones sobre el tratamiento de la enfermedad periodontal se enfocan en la eliminación de las bacterias periodontopatógenas. ⁽⁷⁸⁾ En los últimos años, se han incluido el uso de agentes farmacológicos sistémicos y

locales como las tetraciclinas y los AINES como moduladores de la respuesta del hospedero. ^(23,25,53,54,70,92,97)

El bisfosfonato, una droga empleada en el tratamiento de enfermedades donde se ve alterado el tejido óseo, posee el potencial para inhibir la resorción ósea ⁽¹⁴⁾ y pareciera estimular la neoformación de este tejido en el periodonto. ⁽³⁶⁾

4.1 Efecto inhibitor de la pérdida del hueso alveolar en la Periodontitis

La pérdida del hueso alveolar está asociada a un desequilibrio en el proceso de recambio óseo. Por lo que es lógico suponer la hipótesis en la que los agentes terapéuticos que suprimen la resorción ósea o aceleran su formación, pueden proteger al hospedero, contra la lesión ósea producto de la periodontitis crónica y proporcionar una nueva estrategia para controlar la enfermedad. ⁽³⁶⁾

En este sentido, Brunsvold et al. ⁽⁶⁾ en su investigación efectuada en 2 grupos de monos, le administraron bisfosfonato (alendronato) de manera intravenosa en diferentes concentraciones 0,05 mg/Kg y 0,25 mg/Kg cada dos semanas por diez y seis semanas.

Una semana después de la primera dosis se indujo la periodontitis y dos semanas más tarde se inoculó *Porphyromonas gingivalis* para ejercer sobre el periodonto una mayor respuesta inflamatoria. Tomando como criterios de evaluación el índice gingival, la profundidad del sondaje, el índice de placa y la densidad ósea a través de radiografías digitalizadas, no obtuvieron resultados significativos en los parámetros clínicos, sin embargo basado en los valores de densidad ósea, si se produjo una reducción de la progresión de la periodontitis en el grupo con concentraciones de 0,05mg/Kg, mientras que la dosis mayor no mostró diferencia con el grupo control. ⁽⁶⁾

Con respecto al efecto de la dosis, Fleisch ^(15,17) refiere que un bisfosfonato del mismo componente a diferentes concentraciones puede causar efectos opuestos, a pesar de que no se conoce el motivo de dicha reacción.

En un análisis histomorfométrico del hueso alveolar de monos con periodontitis inducida, a los cuales se les administró vía intravenosa 0,05 y 0,25 mg/Kg de alendronato cada dos semanas por un período de diez y seis semanas, se observó una reducción significativa de la pérdida ósea. ⁽⁹⁵⁾ En este estudio, la dosis también jugó un papel importante ya que la menor fue más efectiva que la dosis de 0,25mg/Kg. La razón, por la que no son efectivas no ha podido justificarse,

debido a que no se conoce un mecanismo de acción de la droga específico. Sin embargo, Weinreb et al. ⁽⁹⁵⁾ deducen que el hecho de ser un modelo donde la periodontitis no ocurrió de forma natural, pudiese tener relación con la efectividad de la dosis aplicada.

Otra clase de bisfosfonato: el residronato, uno de los bisfosfonatos más potentes desarrollados hasta el momento, es conocido por ser efectivo inhibiendo la resorción ósea a diferentes dosis. Shoji et al. ⁽⁷⁷⁾ emplearon este compuesto en animales de experimentación, específicamente en ratas con periodontitis inducida de un solo lado de la arcada, para comprobar el efecto sobre la resorción ósea. Para este estudio, se emplearon dosis de 0,8; 1,6; y 3,2 mg/Kg diluido en NaCl al 0,9% obteniendo un pH de 7,4 y administrado vía subcutánea por 7 días. Sin embargo, a diferencia del estudio de Weinreb et al. ⁽⁹⁵⁾ la disminución del proceso de resorción fue significativa en las dosis mayores.⁽⁷⁷⁾

Reddy et al. ⁽⁶²⁾ evalúan, el efecto del bisfosfonato (3 mg/Kg de alendronato) semanales vía bucal, a través de parámetros de pérdida ósea: radiográficos, clínicos e histológicos, asociados a la periodontitis. Los autores concluyen que este medicamento, es un coadyuvante de la terapia periodontal, ya que si bien es cierto, produjo un aumento de la densidad ósea y previno la resorción, no mostró

efectos en los parámetros de índice de placa e inflamación gingival; por lo que no se puede obviar la terapia de tartrectomía y raspado radicular. ⁽⁶²⁾

Otra vía de administración de esta droga podría ser su aplicación de forma local. Así lo refieren Igarahsi et al. ⁽³¹⁾, con el fin de evitar la resorción radicular como consecuencia del movimiento ortodóncico. En este sentido, Mitsuta et al. ⁽⁴⁸⁾ en su estudio experimental a través de inyecciones subperióstica de solución de clodronato a 20, 40 y 60 mM, en el área interproximal de los molares superiores en un modelo experimental conformado por ratas, encontraron un aumento de la densidad mineral ósea, e histológicamente pudo observarse una disminución significativa del número de osteoclastos de la superficie del hueso alveolar, lo que contribuyó a la prevención de la pérdida del tejido mineralizado por la presencia de periodontitis.

Las MMPs son de importancia en la degradación de los componentes de la matriz extracelular del tejido periodontal, especialmente el colágeno tipo 1. ^(34,60) Teronen et al. ^(83,84) han reportado la inhibición de las MMPs por parte del bisfosfonato, sin embargo, no está claro el mecanismo por el cual se produce ésta inhibición y aparentemente los diferentes tipos de bisfosfonatos poseen una habilidad única para actuar sobre estas enzimas.

Posiblemente el bisfosfonato afecte las MMPs liberadas por las células del ligamento periodontal, debido a una acción en los tejidos circundantes del hueso. Nakaya et al. ⁽⁵⁰⁾ investigaron el efecto del tiludronato en 3 dientes extraídos de humanos que no tenían signos de inflamación, con el fin de determinar su efecto sobre las MMP-1, MMP-2 Y MM-3, e identificar si existía un efecto regulador sobre el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la proteína o directamente sobre ella y, por último determinar el potencial de la droga para actuar sobre un regulador biológico de la actividad de las MMPs (TIMP-1) a nivel del ARNm.

Para esta investigación, se basaron en análisis inmunohistoquímicos y enzimoanálisis demostrando que no hubo reducción del nivel de MMP-1 y MMP-3 ni tampoco, ejerció acción sobre el ARNm de las células del ligamento periodontal; sin embargo, si resultó en un descenso de la actividad celular en un 35%; proponiendo que el mecanismo de acción del bisfosfonato sobre las MMPs pudiese consistir en la quelación de los cationes Ca^{2+} y Zn^{2+} de las MMPs ya que en ausencia de Ca^{2+} se vuelven completamente inactivas. ^(50,84)

La combinación de tratamientos como la doxiciclina y el bisfosfonato ha sido probado en animales como coadyuvante de la terapia periodontal para controlar no sólo la actividad de

las MMPs y su activación en el tejido gingival, sino para suprimir la pérdida de hueso alveolar y la exfoliación dentaria como consecuencia de la enfermedad periodontal. ⁽⁴¹⁾

Así lo refieren Llavaneras et al. ⁽⁴¹⁾, en su investigación del 2001, señalando que la aplicación de 1mg al día de doxiciclina a nivel gingival y 1mg semanal de clodronato vía oral por separado, disminuye ligeramente los niveles de MMP-8 Y MMP-9 y no causa una reducción significativa de la resorción ósea. Sin embargo cuando estas drogas se administraron de forma combinadas, se normalizaban los niveles patológicos de MMPs y resorción ósea; indicando que poseen un sinergismo inhibitorio de la destrucción del tejido periodontal de animales con periodontitis inducida.

Estos resultados corroboran los obtenidos en un estudio anterior en la misma línea de investigación, donde se aplicaron dosis de 0,5, 1,0 y 2 mg/Kg de clodronato y 1 mg de tetraciclinas químicamente modificadas (CMT-8) inyectadas en el tejido gingival, se determinó que la dosis menor fue inefectiva, la intermedia subóptima y la mayor efectiva. Los resultados obtenidos por este estudio en relación con la actividad de las MMPs asociadas a la periodontitis establecieron una efectividad de la combinación de ambas drogas para inhibir el proceso de destrucción del tejido periodontal, incluyendo la pérdida del hueso alveolar. ⁽⁴⁰⁾

Q'uchi et al. ⁽⁵⁸⁾ examinaron el efecto y el mecanismo de acción del incadronato o YM175, a través de estudios histomorfométricos, sobre el hueso alveolar de Beagles a los que se le indujo la periodontitis durante un período de 25 semanas. Las dosis empleadas variaron entre 0,01; 0,1 Y 1,0 mg/Kg de YM175, observándose una inhibición parcial en la de mayor concentración. Cuando se combinó el 1,0 mg/Kg bisfosfonato con 0,02 mg/kg de flurbiprofeno se notó una tendencia al aumento de volumen del hueso. En lo que respecta a la evaluación de los parámetros clínicos, señalaron que el YM175 produjo disminución del índice gingival. Los autores concluyeron basados en observaciones no publicadas, que una dosis de 1mg/Kg o más puede ser efectiva en el tratamiento periodontal en humanos, ya que este mismo medicamento es empleado en pacientes con osteoporosis a una dosis de 5mg/d ⁽⁵⁸⁾

Esta clase de bisfosfonato fue usada por Tani-Ishii et al. ⁽⁸¹⁾ en un modelo de ratas raza Wister a las que se le inoculó *Phorphyromonas gingivalis*, lo que resultó en destrucción del ligamento periodontal, reducción del hueso alveolar y disminución del infiltrado inflamatorio. El bisfosfonato fue administrado dos veces por semana, observándose un aumento de la densidad ósea del hueso alveolar y prevención de la destrucción del ligamento a las ocho semanas.

Adicional a esto, se pudo corroborar una disminución en el infiltrado de PMN en el tejido gingival, así como la efectividad de esta droga en el tratamiento de la periodontitis inducida. Rocha et al. ⁽⁶⁵⁾ estudiaron el efecto del bisfosfonato en la prevención de la resorción ósea de pacientes con diabetes tipo 2 que presentaban periodontitis crónica. El estudio incluyó a 40 pacientes (20 hombres y 20 mujeres) en edades comprendidas entre 50 y 60 años y con un diagnóstico de diabetes que data desde hace 5 años y niveles de hemoglobina glicosilada similares tanto en el grupo experimental como en el grupo control.

La dosis empleada se estableció en 10 mg de alendronato diario por 6 meses, y los parámetros utilizados para su evaluación, consistieron en la medición de la distancia del nivel de la cresta ósea con respecto al límite cemento-esmalte estimado de forma radiográfica y los parámetros clínicos de enfermedad periodontal. Los resultados señalaron una disminución de la distancia de la cresta ósea alveolar y un restablecimiento en los parámetros clínicos. ⁽⁶⁵⁾

Otro estudio realizado en humanos fue llevado a cabo por El-Shinnawi et al. ⁽¹¹⁾ en 46 pacientes con periodontitis crónica con el fin de evaluar el efecto del alendronato sódico administrado de forma sistémica sobre la profundidad del sondaje, el nivel de inserción, el índice de placa y la densidad

mineral ósea (BMD) en ambas arcadas. Al grupo experimental (Grupo 1) le fue administrado una tableta de alendronato (Fosamax®) cada mañana durante 6 meses y el grupo control (Grupo 11) no recibió ningún tipo de medicamento.

Previo a esto, ambos grupos recibieron terapia periodontal convencional. Esta investigación demostró una diferencia significativa de la densidad ósea a favor del alendronato, sin embargo no se pudo establecer esta misma efectividad en lo que respecta los parámetros clínicos, por lo que el autor considera que este medicamento puede aplicarse en pacientes con periodontitis crónica junto con la terapia periodontal convencional. ⁽¹¹⁾

La peri-implantitis es la condición inflamatoria que se produce alrededor de un implante dental, la cual causa la pérdida del soporte óseo ubicado alrededor del mismo. Shibutani et al. ⁽⁷⁶⁾ estudiaron el efecto del bisfosfonato sobre la resorción de hueso alveolar peri-implantar inducida experimentalmente en 10 perros Beagle. Durante seis meses tras la inducción de la periimplantitis, a 5 de estos perros, se le inyectó intramuscularmente Pamidronato (0.6 mg/kg) cada tres días. Mientras que el resto sirvieron de control.

Después de la colocación de la ligadura para inducir la enfermedad periodontal, se tomaron radiografías estándar y se compararon con un analizador de imagen computarizado semanalmente. Tras doce semanas el nivel de hueso se midió y la distancia entre la superficie superior de la fijación y el fondo del defecto fue significativamente menor en el grupo del Pamidronato.

El análisis de la densidad ósea de las radiografías fue significativamente mayor en el grupo con bisfosfonato que la del grupo de control. Estos hallazgos sugieren que el bisfosfonato inhibe la progresión de la resorción del hueso alveolar durante la peri-implantitis inducida por ligaduras en perros. ⁽⁷⁶⁾

Meraw et al. (47) determinaron que el alendronato, al aplicarlo localmente, aumenta la formación temprana de hueso alrededor del implante. Para llegar a este resultado este grupo de investigadores tomaron dos grupos de perros Mongrel. Al grupo que sirvió de control se le colocaron los implantes (revestidos de hidroxiapatita o HA y de titanio o TMP) embebidos en alendronato. Se le colocó además una membrana de colágeno reabsorbible sobre el implante y se posicionó el colgajo de manera que quedara el implante cubierto.

Los resultados obtenidos después de veintiocho días revelaron un incremento en la formación de hueso en ambas clase de implantes. Adicionalmente, el alendronato mostró un efecto significativo en la relación de contacto hueso-implante. Por lo que los autores recomiendan su aplicación en el tratamiento quirúrgico para la colocación de implantes. ⁽⁴⁷⁾

4.2 Efecto inhibitor de la resorción ósea provocada por el levantamiento de un colgajo periodontal.

Cuando se refleja un colgajo mucoperióstico durante la terapia periodontal, se produce pérdida de tejido óseo debido a una activación de los osteoclastos. Este fenómeno descrito por Frost en 1989 y citada por Yaffe et al. ⁽⁹⁹⁾ se debe a una reacción de respuesta de éstas células y es lo que se conoce como el de fenómeno de aceleración regional (RAP).

Yaffe et al., ⁽¹⁰²⁾ en el 2003, estudiaron si la influencia del bisfosfonato (alendronato), a una dosis intravenosa de 0,5 mg/Kg, se producía sobre la fase de desarrollo o la fase de resorción del fémur de los animales de experimentación. Ellos concluyeron que su efectividad se basa en la inhibición del la pérdida ósea y no aumentando la densidad del mismo, por lo que recomiendan su aplicación en procedimientos donde se espera resorción ósea.

Este mismo grupo de investigación, quiso comprobar la influencia del bisfosfonato (alendronato) de forma tópica y sistémica en tres concentraciones diferentes, sobre la densidad y la pérdida ósea animales de experimentación. Para la aplicación local se utilizaron dosis de 0,15; 0,75 y 1,5 mg/Kg y de forma sistémica 0,05; 0,25 y 0,5 mg/Kg. Ellos observaron que sólo la dosis sistémica de 0,5mg/Kg fue la más efectiva reduciendo la pérdida ósea por RAP durante el levantamiento de un colgajo periodontal. Esto ocurre posiblemente porque la dosis aplicada de forma local no es suficientemente absorbida por la superficie del hueso para prevenir la resorción ósea. ⁽⁹⁸⁾

Adicionalmente, se pudo observar un aumento de la densidad ósea en los sitios que no fueron expuestos durante la cirugía, por lo que el uso del bisfosfonato de forma sistémica, se debe considerar como tratamiento previo a una cirugía periodontal. Aunado a lo anterior, y debido a que esta droga es ampliamente utilizada en pacientes con osteoporosis, ésta investigación apoya la idea de su aplicabilidad en el área odontológica. ⁽⁹⁸⁾

En estudios posteriores realizados por Kaynak et al., ⁽³³⁾ indagaron la habilidad del bisfosfonato para anular la pérdida de hueso alveolar en la fase inicial de RAP posterior a una elevación de colgajo mucoperióstico en animales de

experimentación, a una concentración de 20mg de alendronato en 1ml de solución salina aplicada de forma tópica por un período de 30 minutos sobre el hueso alveolar. Los resultados obtenidos, revelaron una diferencia en la cantidad de infiltrado inflamatorio en el grupo experimental.

Posiblemente su explicación puede estar en que tanto los macrófagos como los osteoclastos se derivan del sistema fagocítico mononuclear, por lo tanto es concebible pensar, que el bisfosfonato no sólo actúa sobre el metabolismo óseo sino en la respuesta inflamatoria. ⁽³³⁾

Desde este punto de vista, se ha estudiado el efecto del alendronato en la capacidad de migración transendotelial de las células mononucleares, lo cual representa el primer paso del proceso inflamatorio, y concluyeron que este medicamento no tiene efecto sobre éstas células in vitro. Sin embargo en base a los resultados obtenidos, es de la convicción de los autores, realizar más investigaciones en base a esta área. ⁽³³⁾

A nivel histopatológico, se observaron diferencias en la morfología de los osteoclastos, notándose la pérdida del borde ondulado por lo que se concluye que la aplicación tópica alteró la estructura de esta célula. Posterior a los 6 meses del tratamiento, se pudo identificar un aumento significativo de la

densidad ósea en el grupo experimental a diferencia del grupo control. ⁽³³⁾

En un estudio comparativo de la eficacia de una serie de bisfosfonatos en los que se encontraban el etidronato, alendronato, y un grupo de bisfosfonatos nitrogenados sintetizados por los investigadores en su laboratorio: ISA-13, VS- 6, VS-5 y suberoil (SuBP) fueron estudiados para determinar su capacidad para evitar la pérdida ósea a una dosis de 20mg diluida en 1ml de solución salina aplicada en el hueso expuesto tras el levantamiento de un colgajo periodontal. A la evaluación del tejido a las 3 semanas del postoperatorio los autores concluyeron que el alendronato e ISA-13 son los más efectivos inhibiendo la resorción ósea cuando se aplican de esta manera, Sin embargo, ISA-13, VS-5 y VS-6 poseen mayor capacidad de permeabilidad a través de la mucosa que el alendronato. ⁽¹⁰⁰⁾

Binderman et al. ⁽⁴⁾ evaluaron la capacidad del bisfosfonato para lograr su mecanismo de acción cuando se aplica de forma tópica en un sitio distante al área de hueso expuesta por la cirugía. Con base a sus resultados, ellos concluyen que el alendronato inhibe la resorción ósea a una dosis de 200 microgramos en el área quirúrgica y a 400 microgramos si se coloca en una zona distante.

Mediante la aplicación subcutánea de una solución de 0,5mg/Kg. de alendronato una semana previa a la cirugía, otra inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico y otra dosis una semana posterior a éste, realizados en animales de experimentación, Nakaya et al. ⁽³²⁾ evaluaron el infiltrado inflamatorio del tejido periodontal, el grado de fibrosis y cicatrices formadas, la actividad osteoclástica y el número y morfología de los osteoclastos ubicados en el septum intraalveolar.

Dicho estudio no mostró diferencias entre la cantidad de infiltrado inflamatorio, el número de osteoclastos y la actividad osteoblástica comparándose con el grupo control al cual no se le administró ninguna sustancia. En cambio sí hubo diferencias con respecto a la morfología del osteoclasto y la formación de lagunas de resorción, siendo el grupo experimental el más favorecido. ⁽³²⁾

En conclusión los autores sugieren que dentro del armamento necesario para el tratamiento periodontal se incluya a ésta droga, ya que la combinación de antibióticos, AINEs y bisfosfonato puede ser efectiva como métodos auxiliares de las terapias periodontales, sobretodo aquellas donde se involucre la cirugía periodontal, debido al efecto combinado en la inhibición de las MMPs, del ácido araquidónico y de la resorción ósea. ^(32, 101)

5. Osteonecrosis relacionada con los Bisfosfonatos (BON)

El término de osteonecrosis relacionada con los bifosfonatos (BON) surge de un informe publicado en el boletín de la ADA (American Dental Association) en el 2005 para eliminar la ambigüedad de las denominaciones y fomentar la uniformidad internacional. ^(74, 95)

El primer reporte de osteonecrosis relacionada con los bisfosfonatos fue publicado en el 2003 por Marx y cols. donde se describieron 63 casos. Por su parte, Ruggiero y cols. en el 2004 reportaron 63 casos de BON, dentro de los cuales el 71% eran mujeres, el 63% presentaban dolor óseo, espacios de extracciones sin sanar o zonas de exposición ósea primariamente en la mandíbula y el 86% de los pacientes habían tenido algún procedimiento dentario previo. ^(96, 97)

Cedeño en el 2008 reporta que el hueso de los pacientes tratados con bisfosfonatos, se caracteriza por ser un hueso viejo con osteomas o lagunas acelulares y con un comportamiento metabólico totalmente alterado; el mínimo trauma produce rupturas en el revestimiento mucoperióstico y deja hueso necrótico expuesto, que se infecta fácilmente y desarrolla osteonecrosis. ⁽⁷¹⁾

Silverman y cols. en el 2009 reportan, que la definición del BON fue descrita por primera vez por la AAOMS (American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons), según esta definición, para considerar que un paciente padecía de osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos debía presentar las siguientes 3 características: estar bajo tratamiento con bisfosfonatos o haberlo estado previamente, presentar exposición ósea en la región maxilofacial que persista por más de 8 semanas y no tener historia de terapia con radiación en los maxilares. ^(78, 89)

La presentación clínica distintiva de BON es la exposición de hueso desvitalizado en la cavidad bucal, la cual puede estar precedida por dolor vago, sensación de entumecimiento en la zona afectada o que la mandíbula “está pesada”; también se puede observar dolor (que puede ser tan intenso que produzca parestesia), inflamación y/o infección de tejidos blandos, dientes con gran movilidad o pérdida de ellos y zonas de drenaje con fístulas buco-cutáneas o buco-nasales (en casos avanzados de BON). Sin embargo, la osteonecrosis relacionada con los bisfosfonatos puede permanecer asintomática por semanas o meses, y ser sólo evidente después del descubrimiento de la exposición ósea durante un

examen odontológico de rutina o de forma espontánea por el mismo paciente. (70, 79, 89, 90, 91)

Los factores que hacen a los maxilares susceptibles a la osteonecrosis son su alta vascularidad y el remodelado óseo alveolar, que ocurre a diario en ellos y que es 10 veces mayor que en los huesos largos. Así mismo, se ha postulado que la cavidad bucal es propensa al trauma mecánico ya que está protegida por una delgada capa mucosa, que se puede ver afectada por los bisfosfonatos acumulados en el hueso, ya que producen un efecto tóxico directo sobre el epitelio bucal que inhibe la reparación normal de los tejidos blandos cuando existen lesiones por intervenciones dentales, como exodoncias (37%), cirugías periodontales (28%), colocación de implantes (3%) y apicectomía (1%); la diabetes, enfermedad periodontal y mala higiene bucal también son factores de riesgo para la aparición del BON, aún cuando en pocos casos ésta puede ser espontánea. (71, 80, 83, 85, 89, 93)

Ruggiero y cols. en el 2009 publicaron una actualización de los estadios clínicos de la osteonecrosis relacionada con los bisfosfonatos realizada por la AAOMS en el 2007, la cual comprende: (69, 79, 88, 94, 95)

- **Categoría bajo riesgo:** no hay una aparente necrosis ósea en pacientes que están siendo tratados tanto con bisfosfonatos orales o intravenosos.
- **Estadio 0:** no hay evidencia clínica de necrosis ósea, pero hay hallazgos clínicos no específicos y síntomas.
- **Estadio 1:** exposición y necrosis ósea en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección.
- **Estadio 2:** exposición y necrosis ósea con infección evidenciada por dolor, eritema en la zona de exposición ósea con o sin drenaje purulento.
- **Estadio 3:** exposición y necrosis ósea en pacientes con dolor, infección y uno o más los siguientes síntomas: exposición y necrosis ósea que se extiende más allá de la región alveolar (borde inferior de la rama mandibular, senos y cigoma maxilares) resultando en fracturas patológicas, fístulas extrabucales, comunicación buco-nasal y osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el piso de los senos maxilares.

Los estadios tempranos de BON pueden exhibir desde pequeños a ningún cambio en la arquitectura ósea ya sea en radiografías panorámicas, periapicales, cone beam o imágenes con resonancias magnéticas, lo cual viene determinado por el efecto de los bifosfonatos de inhibir la actividad osteoclástica produciendo zonas de hipermineralización (más radiopacas) en los huesos maxilares afectados de forma uniforme, donde no hay cambios comparativos en la arquitectura ósea y de esa forma pasan desapercibidos en las etapas tempranas. Cedeño en el 2008 reporta que la herramienta más sensible para la detección del BON en etapas tempranas es la gammagrafía ósea ^{99}Tc (m) - MDP 3 (Metilen Difosfato) ^(66, 71 y 79)

La esclerosis ósea ha sido reportada por Zahrowski en el 2009 como el principio de la toxicidad de los bifosfonatos en el hueso alveolar antes de la osteonecrosis, la cual se ha observado durante la disminución del movimiento dentario ortodóntico en pacientes que están bajo tratamiento con bisfosfonatos. Las áreas escleróticas pueden aparecer alrededor de los dientes o en el espacio del ligamento periodontal; la observación minuciosa de éste último, junto con su lámina dura, por parte del odontólogo es de suma importancia, porque su ensanchamiento es un signo de la

disminución de la formación ósea antes de la osteonecrosis, especialmente en la zona molar mandibular. El hueso alveolar alrededor de los molares inferiores es más susceptible a los efectos adversos de los bifosfonatos porque las fuerzas oclusales posteriores causan un mayor remodelado óseo y además la mandíbula presenta una menor vascularización que el maxilar. ⁽⁶⁶⁾

La progresión del BON resulta en la aparición de zonas de secuestro óseo, donde las zonas escleróticas se encuentran rodeadas de zonas radiolúcidas periféricas. Otros hallazgos radiográficos asociados con la ingesta de bisfosfonatos son espacios de extracción que no son rellenados con hueso nuevo y los cambios en los tejidos blandos, por inflamación e infección secundaria, que se pueden observar con detalles en las imágenes de cone beam. ⁽⁷⁹⁾

Para explicar la aparición de la osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos se han propuesto dos teorías, una relacionada con la acción antirresortiva del fármaco y otra por su acción antiangiogénica. La teoría principal señala que los bisfosfonatos al inhibir la resorción ósea, disminuyen el mantenimiento del remodelado óseo el

cual es crítico para la dinámica ósea, ya que sin ella no se da el recambio de las células óseas y tampoco se mantiene la red capilar en los huesos maxilares, lo cual posibilita la aparición de una necrosis ósea avascular; por otra parte, la ruptura de la mucosa bucal, bien sea por una ulceración traumática o por un acto quirúrgico, provocan una necrosis ósea local que progresa al fallar la cicatrización ósea por efecto de los bisfosfonatos. La segunda hipótesis se basa en la evidencia de la acción antiangiogénica de los bisfosfonatos, la cual disminuye la formación de capilares, inhibe a los factores de crecimiento endoteliales y produce isquemia en el hueso, lo cual favorece a la osteonecrosis avascular. ^(75, 83, 96)

Dodson en el 2009, reportó que se han descrito casos de BON tanto en pacientes que tomaban bisfosfonatos por años como por apenas unas pocas semanas de ingesta, lo cual ha llevado a determinar que el riesgo de sufrir ésta entidad patológica es directamente proporcional a la potencia del fármaco y al tiempo de exposición a los bisfosfonatos. ⁽¹¹⁷⁾

Marx y cols. en el 2007 y la ADA en el 2008, reportaron que la mayoría de los pacientes que habían tomado bisfosfonatos orales desarrollaron osteonecrosis después de 3 a 5 años de tratamiento; mientras que con los bifosfonatos

intravenosos sólo se requirieron 9.3 meses para el Zoledronato y 14.1 meses para el Pamidronato. ^(105 y 112)

La incidencia exacta de la osteonecrosis relacionada con los bisfosfonatos no es muy bien conocida. Se ha estimado que cerca del 95% de los pacientes diagnosticados con BON son pacientes con cáncer que han sido tratados con potentes bisfosfonatos nitrogenados intravenosos como el Pamidronato y el Zoledronato (ambos con una alta afinidad ósea y biodisponibilidad especialmente cuando se les compara con las formas orales); al respecto Bamias y cols. en el 2005 observaron que no había reportes de BON previos a la introducción en el mercado de estos bisfosfonatos mencionados. Ruggiero y cols. en el 2004 fueron los primeros en publicar un análisis retrospectivo de pacientes con BON y determinaron que sólo el 11% de los pacientes fueron tratados con bisfosfonatos orales y el resto con intravenosos. ^(69, 77, 88)

El riesgo de desarrollar BON con el uso de bisfosfonatos orales es mucho más bajo que con los intravenosos, sin embargo se han encontrado 170 casos de BON desarrollado en pacientes bajo tratamiento con Alendronato por varios años, posiblemente porque el Alendronato posee una alta afinidad ósea con respecto a otros bisfosfonatos orales y

porque es el que más se prescribe por largos períodos de tiempo. La incidencia estimada del BON es de 0,01-0,06% con bisfosfonatos orales como el Alendronato bajo tratamiento semanal, y 0,8-12% con los intravenosos, dentro de los cuales el 10% de incidencia es por la administración de Zoledronato y 4% por el uso de Pamidronato. (69, 79, 84, 89)

En cuanto a la relación del BON y la ortodoncia, la ADA en el 2008 no menciona que existan estudios que determinen que el tratamiento ortodóntico aumenta el riesgo de BON, sólo reporta la disminución del movimiento dentario ortodóntico, por lo que se necesitan más estudios de histología, densidad ósea y marcadores de la resorción ósea que provean la información necesaria sobre la acumulación del fármaco en el hueso para determinar de forma más precisa qué procedimientos del tratamiento son riesgosos. (80, 85)

5.1 Prueba CTX y descanso en la toma de Bisfosfonatos.

El diagnóstico de BON es principalmente determinado por la historia de terapia con bisfosfonatos y por los síntomas clínicos. Dado que no se puede hacer diagnósticos sólo con los exámenes radiográficos porque en estadios tempranos no hay imágenes radiográficas, se necesitan de otras pruebas

como el CTX (telopéptido C-terminal de enlace cruzado de colágeno tipo I) y NTX (telopéptido N-terminal de enlace cruzado de colágeno tipo I), los cuales son marcadores de la resorción ósea en orina o en suero sanguíneo y que no sólo son de ayuda en el diagnóstico del BON, sino también en el tratamiento y pronóstico de la misma. ^(65, 79)

El CTX es una prueba, que se realiza en ayuno con una muestra de sangre en la mañana y que ha sido recientemente aprobada por la FDA en los Estados Unidos; la prueba mide un tipo específico de fragmento de péptido de enlace cruzado del colágeno tipo I que es el C-terminal o carboxiterminal, el cual es liberado durante la resorción ósea como parte de la degradación del colágeno tipo I (principal componente orgánico del hueso) por parte de los osteoclastos; las concentraciones de éste fragmento son proporcionales a la cantidad de resorción osteoclástica que ocurre en el momento que se ha tomado la muestra de sangre del paciente. ^(66,72, 90)

Aún cuando los valores normales están en un rango de 50 pg/ml y 450 pg/ml (picogramos por mililitro), éstos no guardan relación con la población con osteoporosis; actualmente los valores están por encima de los 300 pg/ml y son más comunes los 400 a 500 pg/ml. Cuando los pacientes toman bisfosfonatos los niveles de CTX disminuyen alrededor

de un 60% con tan sólo 6 semanas de administración del fármaco a dosis convencionales para osteoporosis. ^(52, 70)

Marx y cols. en el 2007 realizaron un estudio en 30 pacientes con BON, los cuales estaban bajo tratamiento con Alendronato y Risedronato, y concluyeron que el CTX es una prueba eficiente para determinar la cantidad de actividad de resorción osteoclástica y medir de esa forma el riesgo de padecer BON. De los 30 pacientes estudiados 17 seguían tomando los bisfosfonatos para el momento del estudio, y los valores del CTX de estos pacientes estaban dentro de un rango de 30 a 120 pg/ml, con una media de 72.9 pg/ml. Estos resultados los llevó a determinar que los valores de CTX menores a 100 pg/ml estaban asociados con un alto riesgo de padecer BON, valores de 100 a 150 pg/ml están asociados con riesgo moderado y valores por encima de 150 pg/ml representan un riesgo mínimo. Sin embargo, Silverman y Landesberg en el 2009, reportaron que los niveles de CTX en mujeres premenopáusicas sanas es de 80 a 614 pg/ml, el cual está dentro del nivel de CTX que Marx y cols. determinaron como de alto riesgo para el BON, por lo que no estuvieron de acuerdo con el mencionado estudio al igual que Cardona y cols., los cuales en el 2009 opinaron que los niveles de CTX

en el suero sanguíneo carecía de valor predictivo del riesgo de padecer BON. ^(68, 72, 81)

Bagan y cols. en el 2008 relacionaron los niveles de CTX con el número de lesiones por BON en 15 pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos intravenosos y encontraron que los niveles de CTX eran significativamente bajos; recomendaron la realización de más estudios con mayor número de pacientes para probar la utilidad de éste marcador de la resorción ósea. ⁽¹⁰⁾

Kunchur y cols. en el 2009 realizaron un estudio en 348 pacientes, donde 222 habían sido referidos por extracciones, 15 presentaban BON y 113 eran pacientes sin extracciones ni BON; 215 tomaban bisfosfonatos orales y 7 intravenosos. Sus resultados demostraron que todos los pacientes que tomaban bisfosfonatos presentaban valores bajos pero variables de CTX; los pacientes con BON y que seguían tomando bisfosfonatos tenían valores de 200 pg/ml o menos, por lo que ellos concluyen que los valores que pueden determinar que el paciente está en bajo riesgo de padecer BON es con valores de CTX superiores a los 200 pg/ml, el cual es mayor al recomendado por Marx y cols. ⁽⁷²⁾

Por su parte, Kwon y cols. en el 2009 realizaron un estudio en 18 pacientes que también tomaban Alendronato y Risedronato por un tiempo de 2 a 10 años; en 13 de los pacientes se produjo la aparición de BON después de realizar extracciones y sus valores de CTX demostraban que estaban en riesgo alto y moderado según el índice de Marx. Aunque éstos autores si encontraron correlación entre los bajos niveles de CTX y la aparición de BON, en su opinión no es concluyente que a niveles más bajos de CTX sean más severos los síntomas clínicos de la osteonecrosis y que todavía no se habían validado científica ni clínicamente las pruebas de CTX para ser usadas de rutina en la determinación de los niveles de riesgo del BON. A este respecto, la ADA (American Dental Association) en el 2008, a pesar de reconocer el valor del CTX para predecir y disminuir el riesgo de desarrollar BON, solicitó la realización de más estudios clínicos aleatorios bien controlados para poder realizar recomendaciones al respecto. ^(75 y 89)

Por otro lado, Marx y cols. en el 2007 y Kunchur y cols. en el 2009, también determinaron que cuando se establece un período de descanso en la administración de bisfosfonatos, que puede ser de 4 a 6 meses, se observaba una significativa mejora en los valores del CTX en cada uno de los pacientes, a

razón de 26.4 pg/ml por mes, con lo cual se puede calcular por cuánto tiempo necesita el paciente descansar de la administración de bisfosfonatos orales para que el remodelado óseo pueda recuperarse a niveles normales aunque sea parcialmente, y de esa forma ayudar al manejo del BON.

Reid en el 2006 propone que el Alendronato debe ser administrado preferiblemente por 10 años, ya que produce una mayor disminución del riesgo de fracturas, que si se descontinúa a los 5 años; sin embargo Kwon y cols. en el 2009 reporta que no existe evidencia de que se disminuyan los efectos del fármaco o que se desarrolle un aumento de la fragilidad ósea por descontinuar el fármaco a los 5 años.^(78, 98)

Por su parte, Zahrowski en el 2009 menciona que un descanso en la toma de bisfosfonatos por 3 meses puede disminuir la concentración de la forma activa del fármaco en la sangre y en la superficie ósea alrededor de los dientes, y de esa forma se disminuyen los riesgos de osteonecrosis durante el tratamiento ortodóncico y se optimiza el movimiento dentario. Idealmente, el ortodoncista y el médico tratante de los pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos deben de hablar con éstos acerca de los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con los bisfosfonatos según la

severidad de la enfermedad, de los riesgos de la ortodoncia y del apropiado descanso del fármaco para optimizar el tratamiento ortodóncico y minimizar los efectos dentales adversos.⁽⁶⁶⁾

Por último, aún cuando no existen reportes que relacionen el CTX con la ortodoncia es posible pensar que como esta prueba mide los niveles de resorción ósea, puede resultar de utilidad para los periodoncistas, ya que les permitiría saber, en pacientes que hayan tomado o que tomen bisfosfonatos en el momento que acuden a la consulta, cómo están los niveles de actividad osteoclástica; si éstos están cerca de los niveles de normalidad entonces el remodelado óseo se debería presentar de forma fisiológica, con lo cual no habrá riesgos de producir osteonecrosis y también se verificaría que el movimiento dentario ortodóncico pueda producirse sin que exista la disminución de éste, propia en los pacientes bajo tratamientos con bisfosfonatos.⁽⁶⁶⁾

Es importante resaltar que el tiempo de administración de dicho medicamento debe ser controlado, ya que su uso prologado aumenta el riesgo a la osteonecrosis, por eso es importante la prueba del CTX.

III. DISCUSIÓN

Diferentes estudios han referido que el tratamiento de la periodontitis crónica debe consistir en la erradicación del agente etiológico y tratar a la enfermedad con los criterios de infección. ^(25,56) La tartrectomía y debridamiento radicular son calificados como el primer paso de la terapia periodontal y se ha demostrado que son tan efectivos como lo es la terapia quirúrgica. ^(27,60) Pero sí la respuesta inmunológica juega un papel fundamental en la etiopatogénesis, se debe considerar para su tratamiento, aquellos componentes que influyan en esta respuesta.

El hueso alveolar está sujeto a un continuo remodelado asociado a la erupción dentaria y a las demandas funcionales durante la masticación. Esto está influenciado por la intervención de mediadores químicos que por lo general están presentes en los procesos inflamatorios: PGE₂, IL-1 y TNF- α ⁽¹⁾, para estimular a los osteoclastos con el fin de que se produzca la resorción ósea. ^(5,20,29,35,46,49,69,79,87) En la periodontitis, estos mediadores inflamatorios se encuentran exponenciados, produciendo un desequilibrio en el proceso de remodelado y favoreciendo a la pérdida de tejido óseo alveolar. ^(35,67,87) Por tal razón, se consideran lógicos los basamentos propuestos por Page ⁽⁶⁰⁾, en el que el tratamiento periodontal debe incluir: el debridamiento de las superficies

dentarias, los antimicrobiales y el uso de drogas moduladoras de la respuesta del hospedero.

Los diferentes estudios han señalado que el bisfosfonato posee varios mecanismos de acción.^(2,3,8,91,3,17,51,68,72,73,80,89,91) Aquéllos basados en la acción sobre las células, produciendo la inhibición del desarrollo de los osteoclastos e induciendo de su apoptosis, son los que parecieran tener mayor auge.^(9,17) Por lo tanto, el desequilibrio del proceso de recambio óseo a nivel del hueso alveolar que ocurre en la periodontitis crónica hace pensar que los bisfosfonatos puedan ser beneficiosos en la terapia periodontal.^(6,31,40,41,48,50,62,77,95)

En este trabajo monográfico se reseñaron diferentes investigaciones que justifican el uso de estas drogas en la terapia periodontal, sin embargo debemos tomar en cuenta que la metodología de los mismos tiene la peculiaridad de ser disímiles, y varían desde los análisis radiográficos, análisis hitomorfométricos, estudios histopatológicos y hasta la evaluación de parámetros clínicos.

Considerando que se ha podido comprobar el efecto que tienen los bisfosfonatos sobre los osteoclastos y por ende sobre el proceso de resorción, los métodos radiográficos, densitometría ósea, hitomorfométricos se consideran de gran

valor, determinando la efectividad de la droga sobre el tratamiento de la periodontitis crónica.

Igualmente se debe tomar en cuenta que la mayoría de las investigaciones son realizadas en modelos animales de diferentes especies, y por lo general con periodontitis inducida.^(6,11,40,41,47,58,62,65,76,77 ,81,95) No podemos olvidar, que la tasa de progresión de la enfermedad periodontal es más rápida cuando es inducida que cuando ocurre de forma natural,⁽⁹⁵⁾ y que la dosis empleada puede ejercer diferentes efectos si se relaciona con la especie, la tasa de recambio óseo y la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, son factores que determinan la eficacia del medicamento.

Otro factor a tomar en cuenta y que se presentó con mucha frecuencia fue la diversidad de la dosis de la droga y su vía de administración. Las distintas clases de bisfosfonatos presentan diferentes potenciales de la droga, por lo tanto las dosis no son iguales para todas. Aún así los estudios plantean variaciones de la dosis en una misma clase de bisfosfonatos, (el alendronato) pero muchos de ellos coinciden en sus resultados que la dosis efectiva la representa el 0,5 mg/Kg en relación a su aplicación en periodoncia.

En tal sentido, y considerando lo antes señalado, los resultados obtenidos de dichas investigaciones van a cobrar

significado obedeciendo a la metodología empleada para corroborar el efecto de dicha droga.

Por otro lado, no sólo se ha reportado que los bisfosfonatos tienen acción sobre los osteoclastos. Teronen et al. ^(83,84) refieren, que estas sustancias pueden inhibir la actividad de las MMPs asociadas a la degradación del componente de la matriz extracelular. Nakaya et al. ⁽⁵⁰⁾ a pesar de que no reconocen el mecanismo, refieren que puede impedir la degradación del tejido conectivo asociado a la periodontitis.

Llavaneras et al. ⁽⁴¹⁾ coinciden en la acción de este compuesto en la reducción del efecto de las MMPs y pérdida ósea. Sin embargo, al igual que Yaffe et al. ⁽⁷⁶⁾ combinan el bisfosfonato con la doxiciclina, la cual se ha demostrado inhibir las MMPs^(50,84) y posiblemente el control de éstas se deba más a la acción del antimicrobiano.

Muchos de los estudios aquí señalados, no refirieron cambios a nivel de los parámetros clínicos de nivel de inserción, índice de placa e índice de inflamación gingival con respecto al grupo control. ^(62,77) y sí se mostró variación en la forma y mecanismo de acción de los osteoclastos.^(6,31,40,41,48,50,62,77,95)

Por lo tanto, podemos inferir que este medicamento, inhibe la resorción ósea y previene la pérdida de inserción, sin embargo no modifica la presencia de placa dental y los signos inflamatorios permanecen inalterables y aparentemente sin inducir a la neoformación ósea, ⁽⁴⁰⁾ por lo que se puede recomendar su uso en aquellos casos donde se espera una resorción ósea, como ocurre al reflejar un colgajo periodontal.

No podemos, por lo tanto, esperar un aumento del hueso alveolar cuando aplicamos bisfosfonato, pero si podemos, controlar el progreso de la resorción que se produce en la periodontitis. Se debe considerar la aplicación de esta sustancia en combinación con la terapia convencional ya que entre su mecanismo de acción no se incluye el control de los microorganismos de la placa. Reddy et al. ⁽⁷⁵⁾ proponen que una aplicación beneficiosa del bisfosfonato resulta cuando se combina con las terapias de debridación quirúrgica, injertos óseos e implantes dentales.

IV. CONCLUSIONES

1. La periodontitis se define como una enfermedad infecciosa e inflamatoria que afecta el periodonto e implica la pérdida de la estructura de soporte. La placa dental es el factor etiológico de la periodontitis crónica. Sin embargo, la enfermedad periodontal resulta de la combinación de varios factores: la activación crónica del sistema inmune, el factor de virulencia de los microorganismos y la influencia del medio.

2. El tratamiento de la periodontitis, está dirigido a disminuir la progresión del proceso destructivo de la enfermedad, al igual que prevenir su recurrencia después del tratamiento. Por lo tanto se deben considerar tres componentes en el tratamiento periodontal: 1) el debridamiento de las superficies dentarias con o sin cirugía, 2) antibióticoterapia, para la reducción de los microorganismos y 3) el uso de drogas para modular la respuesta del hospedero con el fin de suprimir o inhibir la destrucción de los tejidos blandos y la resorción ósea.

3. La remodelación ósea, está asociada al proceso de formación y resorción ósea, los cuales están bajo la acción de los osteoblastos y osteoclastos respectivamente los cuales representan la unidad multicelular básica (BMU)

4. Para que se produzca la osteoclastogénesis y con ella la resorción ósea, es necesario la presencia de m-CSF o CSF-1 y RANK-L. La PGE_2 y ciertos mediadores químicos presentes en la inflamación crónica, al igual que la PTH aumentan las expresiones de RANK-L y disminuyen las de OPG promoviendo la resorción ósea.

5. El bisfosfonato, es un análogo del pirofosfato orgánico, pero tienen la propiedad de ser más resistente a la hidrolización enzimática. Es una droga de uso reciente en enfermedades donde se presenta alteración del metabolismo óseo. Posee dos efectos biológicos fundamentales: produce inhibición de la calcificación cuando las dosis son elevadas, a dosis controladas produce inhibición de la resorción ósea. Los estudios plantean que se lleva a cabo en tres niveles: tisular, celular y molecular.

6. El desequilibrio del proceso de recambio óseo a nivel del hueso alveolar que se produce en la periodontitis crónica hace pensar que este tipo de medicamento puede ser beneficioso como coadyuvante de la terapia periodontal. Se ha demostrado en animales de experimentación que el bisfosfonato inhibe la resorción ósea del hueso alveolar con periodontitis. Sin embargo, no se ha podido determinar con precisión su mecanismo de acción, por lo que se requiere de

más investigación, sobre todo en humanos para poder establecer una aplicabilidad en la terapia periodontal.

7. La combinación de antibióticos, AINEs y bisfosfonato puede ser efectiva como complemento de las terapias periodontales, sobretodo aquellas donde se involucre la cirugía periodontal, debido a la resorción que se sucede cuando se refleja el colgajo. De esta manera, se logra el efecto combinado de inhibidor de las MMPs del ácido araquidónico en la resorción ósea.

8. Este trabajo monográfico puede representar el marco teórico para que se realice un estudio clínico relacionando el efecto de los bisfosfonatos sobre la periodontitis crónica de los pacientes que asisten al Postgrado de Periodoncia de la Universidad Central de Venezuela

V. RECOMENDACIONES

Gracias al potencial de los bisfosfonatos como inhibidor de los osteoclastos, se han convertido en la terapia para la prevención y tratamiento de la osteoporosis y otras osteopatías con alteraciones del metabolismo óseo. Sin embargo, a pesar de sus efectos beneficiosos se ha encontrado que estos medicamentos pueden estar asociados a osteonecrosis, en caso de tratamientos que involucren un procedimiento quirúrgico en los maxilares.

Aunque puede ser controversial, a pesar de los fracasos observados, también se ha encontrado un alto porcentaje de éxito. De allí la importancia de la realización de estudios sobre los bisfosfonatos, sus riesgos, beneficios y el efecto que estos pueden tener en el tratamiento con implantes dentales oseointegrados, con respecto a la osteonecrosis de los maxilares.

Así mismo es de suma importancia realizar una buena anamnesis e historia clínica, ya que existen muchos pacientes que tienen como tratamiento los bisfosfonatos e ignoran los perjuicios que se pueden presentar en los tejidos periodontales.

V. REFERENCIAS

1. Assuma R, Oates T, Cochran O, Amar S, Graves OT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol* 1998; 160(1):403-9.
2. Azuma Y, Sato H, Oue Y, Okabe K, Ohta T, Tsuchimoto M, Kiyoki M. Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models. *Bone* 1995; 16(2):235-45.
3. Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, Nuttall ME, Rogers MJ. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone* 2001 ;28(5):465-73.
4. Binderman I, Adut M, Yaffe A. Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats. *J Periodontol* 2000, 71(8): 1236-40.
5. Boyle A, Simonet WS, Lacey OL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003 15;423(6937):337 -42. Review.
6. Brunsvold MA, Chaves ES, Kornman KS, Aufdemorte TB, Wood R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol* 1992; 63(10):825-30.

7. Carranza F. Clasificación de las enfermedades periodontales En: Carranza F, Newman M, editores. Periodontología Clínica. Editorial McGraw-Hill Interamericana 1998; 62-87.
8. Colucci S, Minielli V, Zambonin G, Cirulli N, Mori G, Serra M, Patella V, Zambonin Zallone A, Grano M. Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. Calcif Tissue Int 1998;63(3):230-5.
9. David P, Nguyen H, Barbier A, Baron R. The bisphosphonate tiludronate is a potent inhibitor of the osteoclast vacuolar H(+)-ATPase. J Bone Miner Res 1996;11(10):1498-507.
10. Oelima AJ, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran O, Amar S, Graves OT. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. J Clin Periodontol 2001; 28(3):233-40.
11. El-Shinnawi UM, El-Tantawy SI. The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial).J Int Acad Periodontol 2003;5(1):5-1 O.

12. Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology* 2000; 141(12):4793-6.
13. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, Wesolowski G, Russell RG, Rodan GA, Reszka AA. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(1): 133-8.
14. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969; 165(899): 1262-4.
15. Fleisch H. Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumor-induced hypercalcaemic and metastático bone disease. *Drugs* 1991 ;42(6):919-44. Review
16. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19(1):80-100. Review.
17. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002;4(1):30-4. Epub 2001 Nov 30. Review.
18. Fogelman 1, Smith L, Mazess R, Wilson MA, Bevan JA. Absorption of oral diphosphonate in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24(1):57-62.

19. Francis MD, Russell RG, Fleisch H. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science* 1969; 165(899): 1264-6
20. Ganogh WF. Review of medical physiology, 21th Ed. San Francisco Lange medical bookl Mc Graw-Hill Medical Publishing Division. 2003 pp 300-324
21. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13(1): 17-34.
22. Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal diseases. *J Dent Res* 1984;63(3):441-51.
23. Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, Ryan ME, Sorsa T, Salo T, Giannobile WV. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res* 1997;46(8):310-9.
24. Golub LM, McNamara TF, Ryan ME, Kohut B, Blieden T, Payonk G, Sipos T, Baron HJ. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001 ;28(2): 146-56.

25. Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, Gruber B, Salo T, Konttinen YT. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol* 1995;22(2): 100-9.
26. Greenstein G. Periodontal response to mechanical nonsurgical therapy: a review. *J. Periodontol* 1992;63(2): 118-30. Review.
27. Gyurko R, Boustany G, Huang PL, Kantarci A, Van Dyke TE, Genco CA, Gibson FC 3rd. Mice lacking inducible nitric oxide synthase demonstrate impaired killing of *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 2003;71 (9):4917 -24.
28. Hill PA. Bone remodelling. *Br J Orthod* 1998 ;25(2):101-7. Review.
29. Holick MF, Krane MK Introduction to Bone and Mineral Metabolism. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL Jameson JL Editors *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th Edition New York, McGraw-Hill. 2002 pp. 1374-1383
30. Horowitz MC, Xi Y, Wilson K, Kacena MA. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the

TNF family of receptors and ligands. Cytokine Growth Factor Rev 2001;12(1):9-18. Review

31. Igarashi K, Adachi H, Mitani H, Shinoda H. Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats. J Dent Res 1996;75(9):1644-1649.

32. Kaynak D, Meffert R, Bostanci H, Gunhan O, Ozkaya OG. A histopathological investigation on the effect of systemic administration of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the rat mandible. J Periodontol 2003; 74(9): 1348-54.

33. Kaynak D, Meffert R, Gunhan M, Gunhan O, Ozkaya O. A histopathological investigation on the effects of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. J Periodontol 2000;71 (5):790-6.

34. Kinane DF, Lindhe J Pathogenesis of Periodontitis. En: Lindhe J, Karring T, Lang NP editors. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Copenhagen: Munksgaard; 1998. p.189-225.

35. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by

direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000;106(12):1481-8.

36. Lekic P, Rubbino 1, Krasnoshtein F, Cheifetz S, McCulloch CA, Tenenbaum H. Bisphosphonate modulates proliferation and differentiation of rat periodontal ligament cells during wound healing. *Anat Rec* 1997;247(3):329-40.

37. Lin JH, Chen IW, deLuna FA. On the absorption of alendronate in rats. *J Pharm Sci* 1994; 83(12): 1741-6.

38. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996, 18(2):75-85. Review.

39. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13(5):418-30. Review.

40. Llaneras A, Golub LM, Rifkin BR, Heikkila P, Sorsa T, Teronen O, Salo T, Liu Y, Ryan ME, Ramamurthy NS. CMT-8/clodronate combination therapy synergistically inhibits alveolar bone 1055 in LPS-induced periodontitis. *Ann N Y Acad Sci* 1999;878:671-4

41. Llaneras A, Ramamurthy NS, Heikkila P, Teronen O, Salo T, Rifkin BR, Ryan ME, Golub LM, Sorsa T. A combination of a chemically modified doxycycline and a bisphosphonate synergistically inhibits endotoxin-induced

periodontal breakdown in rats. *J Periodontol* 2001 ;72(8): 1069-77.

42. Lohinai Z, Benedek P, Feher E, Gyorfi A, Rosivall L, Fazekas A, Salzman AL, Szabo C. Protective effects of mercaptoethylguanidine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in ligature-induced periodontitis in the rat. *Br J Pharmacol* 1998; 123(3):353-60.

43. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13(4):581-9.

44. Mangan DF, Robertson B, Wahl programmed cell death (apoptosis) in monocytes. *J Immunol* 1992; 148(6): 1812-6. SM. IL-4 enhances stimulated human.

45. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21(2): 115-37. Review.

46. McCauley LK, Nohutcu RM. Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: principles and implications for

diagnosis and therapy. J Periodontol 2002;73(11): 1377-91.
Review.

47. Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC. Use of alendronate in periimplant defect regeneration. J Periodontol 1999;70(2): 151-8.

48. Mitsuta T, Horiuchi H, Shinoda H. Effects of topical administration of clodronate on alveolar bone resorption in rats with experimental periodontitis. J Periodontol 2002;73(5):479-86.

49. Mundy GR. Metabolic Bone Second Edition. 25-32. Bone Resorbing Cells. En: Primer on the Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Favus MJ, ed. Nueva York: Raven Press, 1993; 50. Nakaya H, Dsawa G, Iwasaki N, Cochran DL, Kamoi K, Dates TW. Effects of bisphosphonate on matrix metalloproteinase enzymes in human periodontal ligament cells. J Periodontol 2000;71 (7): 1158-66.

51. Nishikawa M, Akatsu T, Katayama Y, Yasutomo Y, Kado S, Kugal N, Yamamoto M, Nagata N. Bisphosphonates act on osteoblastic cells and inhibit osteoclast formation in Mouse marrow cultures. Bone 1996; 18(1):9-14.

52. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG, Genco RJ. Related Periodontal

status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *J Periodontol* 1993;64(10):957-62.

53. Nyman S, Schroeder HE, Lindhe J. Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. *J Periodontol* 1979;50(9):450-61.

54. O'Brien TP, Roszkowski MT, Wolff LF, Hinrichs JE, Hargreaves KM. Effect of a non-steroidal anti-inflammatory drug on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E₂, immunoreactive leukotriene, and pain after periodontal surgery. *J Periodontol* 1996;67(12): 1307-16.

55. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1(1):821-78.

56. Ogasawara T, Yoshimine Y, Kiyoshima T, Kobayashi I, Matsuo K, Akamine A, Sakai H. In situ expression of RANKL, RANK, osteoprotegerin and cytokines in osteoclasts of rat periodontal tissue. *J Periodontal Res* 2004;39(1):42-9.

57. Oringer RJ; Research, Science, and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Modulation of the host response in periodontal therapy. *J Periodontol* 2002;73(4):460-70.

58. O'uchi N, Nishikawa H, Yoshino T, Kanoh H, Motoie H, Nishimori E, Shimaoka T, Abe T, Shikama H, Fujikura T, Matsue M, Matsue I. Inhibitory effects of YM175, a bisphosphonate, on the progression of experimental periodontitis in beagle dogs. *J Periodontal Res* 1998;33(4): 196-204.

59. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* 1997; 14:9-11.

60. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3(1): 108-20. Review.

61. Paquette DW, Williams RC. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 2000;24:239-52. Review.

62. Reddy MS, Weatherford TW 3rd, Smith CA, West BD, Jeffcoat MK, Jacks TM. Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol* 1995;66(3):211-7.

63. Reinhardt RA, Sanderfer VJ, Meinberg TA, Nummikoski P, Lee HM, Marx DB. Local biochemical markers of bone turnover: relationship to subsequent density of healing alveolar bone defects. *J Clin Periodontol*. 2004 ;31 (3):223-8.

64. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997, 14: 144-57. Review.
65. Rocha M, Nava LE, Vazquez de la Torre C, Sanchez-Marin F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2001 ;72(2):204-9.
66. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996 15;97(12):2692-6. Review.
67. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med* 2002;2(6):571-7. Review.
68. Rodan GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:375-88. Review.
69. Ross FP. RANKing the importance of measles virus in Paget's disease. *J Clin Invest* 2000; 105(5):555-8.
70. Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontol 2000*. 2000;24:226-38. Review.
71. Ryan ME. Host modulation: conceptualization to clinical trials and integration into clinical practice. *J Calif Dent Assoc* 2002;30(4):285-8, 290-5. Review.

72. Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin TJ. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 1993;91 (5):2004-11.
73. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DO, Golub E, Rodan GA. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991 ;88(6):2095-105.
74. Schwartz J, Stinson FL, Parker RB. The passage of tritiated bacterial endotoxin across intact gingival crevicular epithelium. *J Periodontol* 1972;43(5):270-6.
75. Sherman PR, Hutchens LH Jr, Jewson LG. The effectiveness of subgingival scaling and root planing. 11. Clínical responses related to residual calculus. *J Periodontol* 1990;61 (1):9-15.
76. Shibutani T, Inuduka A, Horiki 1, Bisphosphonate inhibits alveolar experimentally-induced peri-impJantitis
Implants Res 2001; 12(2): 109-14. Luan A, Iwayama Y. bone resorption in in dogs. *Clin Oral*
77. Shoji K, Horiuchi H, Shinoda H. Inhibitory effects of a bisphosphonate (risedronate) on experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res* 1995;30(4):277-84.

78. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992;63(4 Suppl):322-31. Review.
79. Sodek J, McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontol* 2000. 2000 Oct;24:99-126. Review.
80. Takai Y, Sasaki T, Matozaki T. Small GTP-binding proteins. *Physiol Rev* 2001 ;81 (1): 153-208. Review.
81. Tani-Ishii N, Minamida G, Saitoh O, Chieda K, amuro H, Sugaya A, Hamada N, Takahashi Y, Kiyohara S, Kashima 1, Teranaka T, Umemotot T. Inhibitory effects of incadronate on the progression of rat experimental periodontitis by porphyromonas gingivalis infection. *J Periodontol* 2003;74(5):603-9.
82. Tenenbaum HC, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *J Periodontol* 2002;73(7):813-22. Review.
83. Teronen O, Konttinen YT, Lindqvist C, Salo T, Ingman T, Lauhio A, Ding Y, Santavirta S, Valleala H, Sorsa T. Inhibition of matrix metalloproteinase-1 by dichloromethylene bisphosphonate (clodronate). *Calcif Tissue Int* 1997;61 (1):59-61. Review.

84. Teronen O, Laitinen M, Salo T, Hanemaaijer R, Heikkila P, Konttinen YT, Sorsa T. Inhibition of matrix metalloproteinases by bisphosphonates may in part explain their effects in the treatment of multiple myeloma. *Blood* 2000;96(12):4006-7.
85. The American Academy of Periodontology. Glossary of Periodontic Terms. *J Periodontol* 1986; 56(suppl):25.
86. The American Academy of Periodontology. Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics. Chicago: The American Academy of Periodontology; 1989; 11-1/11-20.
87. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol.* 2002;(20):795-823. Epub 2001 Review.
88. Thomson BM, Saklatvala J, Chambers TJ. Osteoblasts mediate interleukin 1 stimulation of bone resorption by rat osteoclasts. *J Exp Med* 1986; 164(1): 104-12.
89. Van Beek ER, Lowik CW, Papapoulos SE. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclasto precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclasto precursors. *Bone* 2002;30(1):64-70.

90. Van BeeK, E.,LOWik C., Ven Der Pluijm G and Papapoulos S. The role of Geranylgeranylation in Bone Resorption and Its suppression by bisphosphonates in fetal bone. *J Bone and Miner Res* 1999;14(5):722-729.
91. Vitte C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996; 137(6):2324-33.
92. Vogel RL. The experimental use of anti-inflammatory drugs in the treatment of periodontal disease. A review. *J Periodontol* 1985;56(11 Suppl):88-92. Review.
93. Von Wowern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1994;65(12): 1134-8
94. Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M, Genco RJ, Tezal M, Dunford RG, Ho AW, Hausmann E, Hreshchyshyn MM. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol* 1996;67(10 Suppl): 1076-84. Review.
95. Weinreb M, Quartuccio H, Brunsvold M, Chaves E, Histomorphometrical análisis bisphosphonate alendronate experimental periodontitis in 1994;29(1):35-40. Seedor JG, Aufdemorte Kornman KS, Rodan of the effects of on bone loss caused monkeys. *J Periodontal TB, GA. The by Res*

96. Wikipedia [homepage on the Internet] Jan 2001 last modified 15:51, 26 Apr 2004. All text is available under the terms of the GNU Free Documentation License. Available from <http://en.wikipedia.org/wiki/Bisphosphonate>

97. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Rolla A, Stubbs O, Teoh KW, Reddy MS, Goldhaber P. Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal antiinflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol* 1989;60(9):485-90.

98. Yaffe A, Fine N, Alt 1, Binderman 1. The effect of bisphosphonate on alveolar bone resorption following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. *J Periodontol* 1995;66(11'):999-1003.

99. Yaffe A, Fine N, Binderman 1. Regional accelerated phenomenon in the mandible following mucoperiosteal flap surgery. *J Periodontol* 1994;65(1):79-83.

100. Yaffe A, Golomb G, Breuer E, Binderman 1. The effect of topical delivery of novel bisacylphosphonates in reducing alveolar bone loss in the rat model. *J Periodontol* 2000; 71(10): 1607-12.

101. Yaffe A, Herman A, Bahar H, Binderman 1. Combined local application of tetracycline and bisphosphonate reduces

alveolar bone resorption in rats. J Periodontol 2003; 74(7):
1038-42.

102. Yaffe A, Kollerman R, Bahar H, Binderman I. The influence of alendronate on bone formation and resorption in a rat ectopic bone development model. J Periodontol 2003;74 (1):44-50.