

EFECTOS DE LOS ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS

no esteroideos en la
oseointegración de los implantes
dentales. Revisión de Alcance

*Effects of non-steroidal anti-inflammatory analgesics
on the osseointegration of dental implants. Scoping review*

POR

PAULA CRISTINA **BARALT BRACHO**¹

SILVIO J **SABA SALAMI**¹

RUTHMARY COROMOTO **PARRA SALAS**¹

¹ Residente del postgrado en Rehabilitación Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia: Paula Cristina Baralt Bracho, Postgrado en Rehabilitación Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Tel: +58-412-3220087

paulacrist22@gmail.com

Resumen

El propósito de esta Revisión de Alcance o *Scoping Review* de la literatura fue determinar si la administración postoperatoria o crónica de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) disminuye la oseointegración de los implantes dentales. Se realizó una revisión bibliográfica electrónica usando las bases de datos Medline (PubMed) y ScienceDirect, seleccionando artículos entre enero de 2006 a enero de 2018. Las palabras clave utilizadas fueron: *osseointegration, dental implants, postoperative medication, non-steroidal anti-inflammatory analgesic drugs, NSAIDs, bone level*. Los criterios de inclusión abarcaron investigaciones sobre los efectos de los AINEs en la oseointegración de los implantes dentales en animales, en humanos y estudios retrospectivos. La búsqueda arrojó 868 artículos de los cuales se seleccionaron 11. Los estudios retrospectivos mostraron discrepancias ya que evidenciaron una asociación entre la ingesta preoperatoria de AINEs y el fracaso de la oseointegración así como una tendencia al aumento de la cresta ósea alrededor de un implante con el consumo de AINEs. Los estudios en animales demostraron que la actividad de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) juega un papel esencial en la oseointegración, por lo que los inhibidores específicos de la COX-2 podrían evitarse de forma preoperatoria y postoperatoria. La administración de ibuprofeno no afectó la cicatrización de los implantes dentales y podría ser administrado como medicación postoperatoria en dosis de 600 miligramos (mg) 4 veces al día por una semana. Igualmente se evidenció que la administración de aspirina no produjo efectos adversos y podría aumentar la tasa de oseointegración. Sin embargo, los AINEs administrados de forma crónica podrían causar un efecto negativo en la oseointegración. **PALABRAS CLAVE (DECS):** Seres humanos; Animales; Antiinflamatorios no Esteroideos; Oseointegración; Implantes Dentales.

Abstract

The purpose of this Scoping Review of the literature was to determine whether the postoperative or chronic administration of non-steroidal anti-inflammatory analgesics drugs (NSAIDs) decreases the osseointegration of dental implants. An electronic literature review was made using the Medline (PubMed) and Science Direct databases, selecting articles between January 2006 and January 2018. The keywords used were: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), osseointegration, dental implants. The inclusion criteria included research on the effects of NSAIDs on the osseointegration of dental implants in animals, in humans and retrospective studies. The search yielded 868 articles of which 11 were selected. The retrospective studies showed discrepancies since they showed an association between the preoperative ingestion of NSAIDs and the failure of osseointegration as well a tendency to increase the bone crest around an implant with the consumption of NSAIDs. The studies in animals showed that the activity of cyclooxygenase 2 (COX-2) plays an essential role in osseointegration, so the specific inhibitors of COX-2 could be avoided preoperatively and postoperatively. The administration of ibuprofen did not affect the healing of dental implants and could be administered as postoperative medication in doses of 600 mg, 4 times a day for a week. It was also shown that the administration of aspirin produced no adverse effects and could increase the osseointegration rate. However, NSAIDs administered chronically could cause a negative effect on osseointegration.

KEY WORDS (MESH): Humans; Animals; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Osseointegration; Dental Implants.

Introducción

Los implantes dentales oseointegrados colocados con una adecuada técnica son una importante herramienta en la rehabilitación del sistema estomatognático, incluyendo la masticación y el habla, así como para mejorar la estética en pacientes con pérdida de dientes. El éxito de la colocación de los implantes dentales requiere de una oseointegración, término que fue definido por Brånemark como “una conexión directa estructural y funcional entre hueso ordenado vivo, y la superficie de un implante de soporte de carga”¹, por lo que los implantes se ponen en contacto directo con el hueso sin intervenir tejido conectivo fibroso².

Dentro del protocolo de la colocación de implantes se indica la medicación postoperatoria con antibióticos y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como fármacos de prescripción odontológica para el control del dolor postoperatorio. Es importante mencionar que muchos pacientes con diversas patologías sistémicas como enfermedades cardiovasculares y trastornos musculares y óseos, pueden estar recibiendo medicación con AINEs de forma crónica para el momento de la cirugía³.

El efecto analgésico de los AINEs es principalmente el resultado de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), una enzima que convierte el ácido araquidónico en eicosanoides tales como prostaglandinas (PGs) y leucotrienos. Existen dos isoenzimas COX codificados por genes separados, la COX-1 y COX-2. La COX-1 se expresa generalmente de forma constitutiva, mientras que la COX-2 es inducida por procesos patológicos e inflamatorios de forma rápida y transitoria⁴. Las PGs son producidas por las células osteoblásticas y son abundantes en la matriz ósea. Estos compuestos son reguladores complejos de remodelación ósea que pueden estimular la formación de hueso, así como la resorción².

Desde el punto de vista del rol de las PGs en la resorción ósea, se ha planteado que los AINEs pueden tener una influencia en la formación del hueso que sostiene los implantes dentales que resultaría en un “efecto ahorrador en el hueso”. Aunque algunos estudios^{5,6} sugieren que los AINEs pueden retrasar la curación de fracturas óseas y afectar el crecimiento del hueso en la terapia ortopédica debido a que de igual forma se suprime el rol de las PGs en la formación de hueso⁴, los resultados son controversiales y las divergencias se atribuyen al tipo de AINE administrado, la dosis, el mecanismo de acción y el tiempo de medicación aplicados en las diferentes investigaciones⁷.

Al plantear lo relevante que resulta conocer el efecto que pudiera tener la medicación con AINEs en la osteointegración de los implantes dentales debido a la acción de estos fármacos sobre el hueso alveolar que los soporta, se consideró realizar una *revisión de alcance* de la literatura, conocido en inglés como *scoping review*⁸. Manchado et al⁹ se refieren a estas como revisiones exploratorias que describen el conocimiento actual sobre un tema en salud en una síntesis de la evidencia existente que reúne diferentes diseños de es-

tudio, intervenciones y medidas de impacto con el propósito de crear nuevas hipótesis, líneas de investigación o formular métodos de trabajo más convenientes para investigaciones futuras. Las revisiones de alcance comparten con las revisiones sistemáticas un número importante de procesos, ambas utilizan métodos rigurosos y transparentes para identificar y analizar exhaustivamente toda la bibliografía pertinente relacionada con una pregunta de investigación¹⁰. Las *revisiones de alcance* de la literatura se caracterizan por una serie de particularidades que permiten explorar lo que se ha hecho sobre un tema, quién, dónde y de qué manera se ha realizado; a partir de los resultados obtenidos en este tipo de revisiones, se pueden generarse hipótesis sobre futuras preguntas de investigación y proponerse ámbitos de estudio que no están suficientemente desarrollados⁹. Por ello, el objetivo de esta *revisión de alcance* de la literatura es determinar si la administración postoperatoria o crónica de AINEs disminuye la oseointegración de los implantes dentales y la reparación ósea postquirúrgica.

Materiales y métodos

Se realizó una *revisión de alcance*⁸ de la literatura, usando las bases de datos Medline (vía PubMed), ScienceDirect y el motor de búsqueda especializado Google académico, seleccionando artículos entre enero de 2006 a enero de 2018. Las palabras clave utilizadas de forma individual o combinada fueron: *osseointegration, dental implants, postoperative medication, non-steroidal anti-inflammatory analgesic drugs, NSAIDs, bone level*.

El número de artículos hallados en las bases de datos bibliográficas consultadas fueron los siguientes: Medline/PubMed 76 artículos, ScienceDirect 36 artículos y Google académico 756 artículos. Los títulos y resúmenes fueron explorados para verificar la relación específica con el tema en estudio.

Fueron incluidos aquellos artículos referidos a efectos de los AINEs en la oseointegración de los implantes dentales en modelo animal, en humanos y estudios retrospectivos, y excluidas las revisiones de la literatura, estudios *in vitro* y reportes de casos.

Resultados

La búsqueda identificó 868 artículos que fueron analizados por sus títulos y resúmenes para la selección. Considerando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 11 estudios: 2 estudios retrospectivos, 7 estudios *in vivo* en modelo animal y 2 ensayos clínicos. Se evaluaron los artículos para determinar si la administración postoperatoria de AINEs o si el consumo crónico de estos fármacos (medicación preoperatoria) disminuye la oseointegración de los implantes dentales y la reparación ósea postquirúrgica.

En las **TABLAS 1, 2 Y 3** se describen los estudios seleccionados.

TABLA 1.

Estudios retrospectivos.

AUTORES	DISEÑO DE ESTUDIO	OBJETIVO	NÚMERO DE MUESTRA		CONCLUSIONES
Winnett et al ⁷	Estudio retrospectivo	Evalúa si los eventos biológicos adversos después de la colocación de implantes dentales pueden estar asociados con el uso crónico de AINEs	104 pacientes que recibieron 468 implantes	197 implantes dentales fallidos	Los resultados parecen indicar una asociación entre la ingesta preoperatoria de los AINEs y el fracaso de la oseointegración
Urdaneta et al ¹¹	Estudio de cohorte retrospectivo	Identificar los factores asociados con el aumento de la cresta ósea alrededor de un implante entre ellos, el uso de AINEs	18 pacientes 326 implantes unitarios		El uso de AINEs fue uno de los factores asociados a una tendencia al aumento de la cresta ósea alrededor de un implante unitario.

TABLA 2.

Ensayos pre-clínicos en animales.

AUTORES	DISEÑO DE ESTUDIO	CRITERIO DE ANÁLISIS	NÚMERO DE MUESTRA	GRUPOS FÁRMACO UTILIZADO POSOLOGÍA / VÍA DE ADMINISTRACIÓN	RESULTADOS
Abdelhamid A ¹²	Ensayo pre-clínico en conejos	Evaluó efecto de la administración de aspirina en la oseointegración de los implantes de titanio en la tibia de conejos.	16 conejos	Grupo control Grupo B: inyecciones intramusculares diarias de aspirina durante 8 semanas	La administración sistémica de la aspirina puede aumentar la tasa de oseointegración alrededor de los implantes dentales.
Yang Q.; Li F ¹³	Ensayo pre-clínico en ratas	Evaluó efecto de la administración sistémica de la aspirina en la oseointegración alrededor de los implantes de titanio en ratas osteoporóticas	60 ratas	Grupo de ovariectomía simulada (n = 12). Grupos de ovariectomía (n = 48) subdividido en 4 subgrupos (n=12): Grupo de osteoporosis y 3 grupos de aspirina administrada vía intragástrica 3 días postcirugía a diferentes dosis.	La dosis baja de aspirina podría promover la tasa de contacto implante - hueso, el ancho combinado de la lámina ósea y el ancho trabecular en los implantes en ratas osteoporóticas.
Chikazu et al ²	Ensayo pre-clínico en ratones	Examinar la respuesta del hueso después de la colocación de los implantes en fémures de ratones con el gen de la COX-2 (COX-2 ^{+/+}) y sin dicho gen (COX-2 ^{-/-}) mediante análisis histológico e histomorfométrico		4 semanas después de la colocación de los implantes 8 semanas después de la colocación de los implantes	La formación de hueso nuevo fue mínima en los ratones COX-2 ^{-/-} y hubo contacto mínimo entre el implante y el hueso recién formado en estos ratones. La actividad de la COX-2 juega un papel esencial en la oseointegración
Cai et al ¹⁴	Ensayo pre-clínico controlado, aleatorizado en conejos	Evaluó los efectos a corto y a largo plazo de un régimen de 7 días de parecoxib y diclofenac sódico en la oseointegración de los implantes dentales en los huesos de la bóveda craneal de conejos.	18 conejos blancos	Grupo control (grupo A): no recibieron analgésicos. Grupo B: diclofenac sódico (2 mg/kg /día) por vía oral durante la primera semana postoperatoria Grupo C: parecoxib inyectado por vía subcutánea durante la primera semana postoperatoria.	No se detectaron diferencias significativas ni en la formación de hueso ni en la oseointegración entre los grupos inhibidores específico y no específico de la Cox-2, y entre éstos y el grupo control
Pablos et al ¹⁵	Ensayo pre-clínico en ratas	Evaluó los efectos del diclofenac sódico y el meloxicam en la curación del hueso periimplantario	30 ratas macho	Grupo control: recibió solución salina. Grupo diclofenac sódico: inyectado vía IM en dosis de 1.07 mg/kg dos veces al día durante 5 días Grupo meloxicam: inyectado vía IM en dosis de 0.2 mg/kg al día por 5 días.	El diclofenac sódico retrasa la curación del hueso alrededor del implante y disminuye el contacto hueso-implante, mientras el meloxicam no tuvo ningún efecto negativo en la curación del hueso periimplantario.



TABLA 2.

Continuación.

AUTORES	DISEÑO DE ESTUDIO	CRITERIO DE ANÁLISIS	NÚMERO DE MUESTRA	GRUPOS FÁRMACO UTILIZADO POSOLOGÍA / VÍA DE ADMINISTRACIÓN	RESULTADOS
Ribeiro et al ¹⁷	Ensayo pre-clínico en ratas	Investigó el efecto de meloxicam, un inhibidor selectivo de la COX-2, en la curación del hueso alrededor de los implantes de titanio en ratas.	31 ratas macho	Grupo control: 14 ratas que recibieron 1 ml/kg de solución salina por 60 días. Grupo de prueba: 17 ratas que recibieron 3 mg/kg de meloxicam durante 60 días.	Se demostró una influencia negativa del uso crónico de meloxicam en la formación de hueso y la curación del hueso en el hueso cortical y esponjoso alrededor de los implantes de titanio.
Ribeiro et al ¹⁷	Ensayo pre-clínico en ratas	Investigaron si la superficie del implante modificada con óxido de aluminio podría reducir la acción negativa promovida por los AINEs inhibidores selectivos de la COX-2 sobre la cicatrización del hueso alrededor de los implantes de titanio en ratas sometidas a la administración crónica de meloxicam.	30 ratas macho	Grupo control: a 14 ratas se le administraron 1 ml/kg de solución salina durante 60 días Grupo meloxicam: a 16 ratas se le administraron 3 mg/kg de meloxicam durante 60 días.	La superficie del implante modificada con grabado ácido y óxido de aluminio mejoró el contacto hueso-implante. Sin embargo, la superficie modificada del implante no alteró significativamente el efecto negativo de la administración continua del meloxicam sobre el contacto hueso-implante en comparación con la superficie mecanizada.

TABLA 3.

Ensayos clínicos.

AUTORES	DISEÑO DE ESTUDIO	CRITERIO DE ANÁLISIS	NÚMERO DE MUESTRA	GRUPOS FÁRMACO UTILIZADO POSOLOGÍA / VÍA DE ADMINISTRACIÓN	RESULTADOS
Alissa R. et al ⁴	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego	Se evalúa el cambio en el nivel de hueso marginal alrededor de los implantes dentales mediante radiografías a 3 y 6 meses.	58 pacientes 122 implantes dentales	Grupo Ibuprofeno: Ibuprofeno 600 mg, 4 veces al día por una semana postoperatoria. 29 pacientes, 67 implantes Grupo placebo 29 pacientes, 65 implantes.	No hubo diferencia significativa en la media del nivel óseo marginal a los 3 meses o 6 meses. El ibuprofeno podría no tener un impacto negativo significativo en el nivel de hueso marginal alrededor de los implantes dentales.
Sakka S, Hanouneh S ¹⁸	Ensayo clínico	Se evalúa el cambio en el nivel de hueso marginal alrededor de los implantes dentales mediante radiografías a 3 y 6 meses.	28 pacientes. 57 implantes dentales	Grupo Ibuprofeno: Ibuprofeno 600 mg, 4 veces al día por una semana postoperatoria. Grupo No Ibuprofeno	La administración sistémica del AINE (ibuprofeno) no afecta el proceso de cicatrización de los implantes dentales

Discusión

En el ámbito odontológico, los AINEs son los fármacos más ampliamente prescritos para el control del dolor postoperatorio y el malestar después de la cirugía dental y por ende, la cirugía de colocación de implantes dentales, siendo más comúnmente utilizados los inhibidores no selectivos de las CO ¹⁷.

Varios autores reportan que los AINEs tienen un efecto adverso sobre el hueso y ejercen una inhibición en el crecimiento de los osteoblastos, lo que tendría graves consecuencias en la oseointegración de los implantes denta-

les. Se plantea que la inhibición de la síntesis de PGs por los AINEs repercute en sus funciones de regulación del metabolismo óseo, la modulación de la proliferación y diferenciación de los osteoblastos. Sin embargo, los informes relativos al efecto adverso de los AINEs sobre el osteoblasto, la cicatrización ósea y sobre la oseointegración han sido discrepantes, lo que se atribuye a diferencias en el diseño de los estudios, las dosis utilizadas, los períodos de tratamiento, e incluso las especies estudiadas¹⁸.

Dichas discrepancias pueden evidenciarse en los resultados de los estudios retrospectivos que evalúan la asociación del uso de AINEs con los efectos adversos o con la ganancia de cresta ósea después de la colocación de implantes dentales (TABLA 1).

El estudio retrospectivo de Winnett et al⁷ evaluó si los eventos biológicos adversos después de la colocación de implantes dentales pueden estar asociados con el uso preoperatorio de AINEs. Para ello se incluyeron los datos de 1705 pacientes que recibieron 5829 implantes dentales durante el periodo de 1979 a 2010 y que sufrieron una falla del implante, temprana o tardía. De acuerdo con la base de datos de pacientes 168 (10 %) de estos pacientes habían experimentado un fracaso en la oseointegración de uno o más implantes para un total de 292 (5 %) implantes. Estos pacientes fueron contactados para una entrevista en la cual se obtuvo información sobre su historial médico, hábitos, información sobre la cirugía de implantes, si tomaban AINEs en el momento de la cirugía, momento de la falla del implante, signos, síntomas y las radiografías obtenidas en el postoperatorio. Según el historial médico los pacientes fueron categorizados por tener una historia médica simple o complicada, como enfermedades locales/sistémicas o medicación que pudieran interferir con el sistema inmunológico o la cicatrización ósea directamente. El tiempo de falla del implante fue categorizada como temprana cuando ocurría previo a la restauración y la carga del implante, dentro del primer año de carga, o tardía cuando ocurría luego de un año de la restauración y la carga del implante. La pérdida ósea observada radiográficamente mayor a 30 % aproximadamente de la altura del implante fue considerada clínicamente significativa. La remoción quirúrgica de más del 50% de los implantes colocados en la misma sesión quirúrgica en un mismo paciente fue definida como “falla en grupo”⁷.

Este estudio contó con 122 pacientes de los cuales 104 tenían historias con suficiente información como para determinar la prescripción analgésica preoperatoria. Estos 104 pacientes que inicialmente recibieron 468 implantes, sufrieron una pérdida de 197 implantes dentales debido a una falla en la oseointegración (42 %). La información disponible mostró que el Ibuprofeno fue el analgésico más comúnmente prescrito en una dosis de 600 mg por hasta 14 días. Muchos pacientes reportaron que consumían diariamente áci-

do acetilsalicílico en una dosis de 81 mg usualmente. Otros analgésicos prescritos fueron en orden decreciente de frecuencia ketorolac, vioxx, celebrex, diflunisal, meloxicam, paracetamol/acetaminofén y naproxeno⁷.

Según los resultados del estudio, 104 pacientes experimentaron pérdida de implantes y 60 (58 %) de estos pacientes con 119 (61 %) implantes fallidos tenían historia de uso preoperatorio de AINEs, de los cuales 18 pacientes reunieron los criterios de una falla en grupo. En todos los pacientes con un implante fallido, una pérdida de hueso clínicamente significativa se observó a menudo alrededor de los implantes restantes que fueron colocados en la misma cirugía. En los pacientes que no tomaron AINEs, se identificaron 18 (14 %) implantes restantes con una pérdida de hueso clínicamente significativa en la última radiografía. Esta proporción fue mayor en los pacientes que tomaron AINEs, donde 70 (46 %) implantes mostraron pérdida de hueso clínicamente significativa en el momento de la última radiografía. Estos resultados parecen indicar una asociación entre la ingesta preoperatoria de los AINEs y el fracaso de la oseointegración, ya que 60 (58 %) pacientes que habían experimentado fracaso de implantes habían utilizado AINEs. Un dato importante observado en los pacientes que consumían AINEs fue que 26 de estos pacientes presentaron complicaciones médicas previas en el momento de la cirugía de implantes. Estos hallazgos sugieren que los AINEs pueden inhibir el metabolismo óseo inflamatorio en los pacientes vulnerables mientras que no tienen efecto clínico medible en pacientes sanos. Sin embargo, el estudio no es preciso para determinar si todos los AINEs incluidos en el mismo estudio ejercen el mismo efecto negativo en la oseointegración o si algún tipo de AINEs tiene un mayor efecto adverso que otro⁷.

Desde otro punto de vista, el estudio retrospectivo realizado en el 2011 por Urdaneta et al, se dedicó a identificar los factores asociados con el aumento de la cresta ósea alrededor de un implante unitario, entre los que estaban el uso de AINEs. Para ello, midieron los niveles de la cresta ósea en radiografías periapicales digitales de las restauraciones definitivas obtenidas post instalación y en la última cita control para comparar y cuantificar los cambios ocurridos a nivel del hueso y evaluar la correlación entre la ingesta diaria AINEs y la ganancia de hueso alrededor del implante. Se obtuvo un promedio del nivel más alto de la cresta ósea mesiodistal para cada implante. Un promedio negativo implicaba la pérdida de hueso alrededor del implante mientras que un promedio positivo sugería un aumento en los niveles de cresta ósea a través del tiempo. Estas medidas fueron realizadas en una muestra de 81 pacientes a los que se le colocaron 326 implantes unitarios (en el período entre 2001 y 2003) encontrando diversos grados de ganancia ósea aparente en 81 implantes de 46 (24.9 %) pacientes. Trece pacientes (16.1 %) tomaban dosis diarias de AINEs durante el periodo de seguimiento (de 2004 a 2007). De los

61 implantes en pacientes que tomaban AINEs, 30 (49.2%) ganaron hueso. Entre los factores analizados que estuvieron asociados con una tendencia al aumento de la cresta ósea alrededor de un implante unitario, el consumo de AINEs en dosis diarias fue uno de ellos y esto puede ser debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG), ya que éstas a concentraciones más bajas tienen un efecto inhibitor sobre los osteoclastos y la replicación y diferenciación de los osteoblastos se incrementa, y en concentraciones más altas, la prostaglandina E₂ (PGE₂) inhibe la síntesis de colágeno por los osteoblastos y aumenta la actividad de resorción ósea de los osteoclastos. Sin embargo, los pacientes incluidos en este estudio, usaban otro tipo de medicación para tratar o prevenir algunas condiciones sistémicas al mismo tiempo que consumían AINEs, por lo que es posible sugerir que el efecto positivo de los AINEs en los niveles de hueso alrededor del implante sea resultado de interacciones con otros medicamentos¹¹.

Algunos estudios evidencian que la COX-2 tiene actividad importante en la cicatrización del hueso mediante tres procesos: la diferenciación de las células mesenquimales a osteoblastos, la actividad de factores de transcripción esencial para la osteoblastogénesis y la inducción de la proteína morfogenética ósea. En general interviene en la diferenciación de osteoblastos y la formación de hueso¹⁹. Se ha observado que la COX-1 no tiene un papel crítico en este proceso¹⁶.

En base a esto, los ensayos pre-clínicos en animales muestran el efecto de diferentes AINEs tanto inhibidores de la COX-1 (aspirina) como inhibidores selectivos de la COX-2 (diclofenac, parecoxib, meloxicam) en la oseointegración de los implantes dentales, así como también demuestran el rol de la COX-2 en la formación de hueso nuevo alrededor de los implantes dentales, por lo que su inhibición con AINEs puede afectar la oseointegración (TABLA 2).

Algunas investigaciones como la de Abdelhamid¹⁰, han estudiado el efecto de inhibir la acción de la COX-1 mediante el uso de la aspirina en la oseointegración de los implantes dentales. Dicho estudio evaluó el efecto de la administración sistémica de la aspirina en la oseointegración alrededor de los implantes de titanio colocados en la tibia de conejos. Se incluyeron 16 conejos divididos en 2 grupos: un grupo control A y el grupo B que recibió inyecciones intramusculares diarias de aspirina durante 8 semanas con una dosis calculada según el peso de los conejos. Se colocaron un total de dieciséis implantes de titanio puro de 3.25 mm de diámetro y 8 mm. Todos los animales se sacrificaron a las 8 semanas y se recogieron secciones en bloque del hueso tibial con los implantes los cuales fueron preparados para análisis con microscopía electrónica de barrido. El contacto directo del hueso con el titanio en los conejos experimentales se evaluó mediante la comparación con la de los conejos control, para lo cual se calculó mediante una fórmula

el porcentaje de contacto hueso-titanio relacionando la longitud de contacto por rosca del implante. La microscopía electrónica de barrido reveló que en el grupo B existía un contacto directo entre hueso maduro, bien organizado y el implante. La media en la relación de contacto hueso-titanio fue significativamente mayor en el grupo de aspirina en comparación con el control, siendo la diferencia estadísticamente significativa¹².

Tomando en cuenta que la PGE_2 tiene funciones en la remodelación ósea y que según algunos estudios *in vitro* puede causar resorción ósea, es verosímil la hipótesis de que la inhibición de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas podría resultar en un efecto de formación de hueso, tales como la observada en este estudio. Además, la microcirculación es un factor importante para la remodelación del hueso alrededor de los implantes dentales por lo que la aspirina, en relación con este aspecto, puede jugar un papel en la mejora de la microcirculación a través de su efecto anticoagulante. De acuerdo con ello y con base en los resultados obtenidos, los autores concluyen que este ensayo proporciona datos preliminares que sugieren que la administración sistémica de la aspirina puede aumentar la tasa de oseointegración alrededor de los implantes dentales¹².

Es importante tomar en consideración el pequeño número de la muestra y la selección del modelo animal en este estudio, ya que presentan no solo una composición de hueso diferente sino una tasa de remodelado óseo mucho más rápido, por lo que quizá sea un factor favorable en el aumento de la tasa de oseointegración alrededor de los implantes dentales¹².

Sin embargo, un estudio reciente evaluó igualmente el efecto de la aspirina sobre la oseointegración alrededor de los implantes de titanio no solo en otro tipo de modelo animal, ya que utilizaron ratas, sino con la variable de ser osteoporóticas. Para ello, un total de 60 ratas hembra SD se dividieron en 2 grupos, uno de los cuales recibió una ovariectomía ($n = 48$) y el otro grupo se sometió a una ovariectomía simulada ($n = 12$). El grupo de ovariectomía se dividió en 4 subgrupos con 12 ratas en cada grupo, a saber, el grupo de osteoporosis (grupo OP) y los grupos de aspirina (grupo A1, A2, A3)¹³.

Se colocaron implantes de titanio puro en la tibia derecha de todas las ratas. Tres días después de la cirugía de implante a los grupos de aspirina se les administró aspirina por vía intragástrica en una dosis de 2.06, 4.11, 8.21 mg/kg (A1, A2, A3). Cuatro y 12 semanas después de la cirugía de implantes la mitad de las ratas de cada grupo se eligieron al azar y se sacrificaron. Se observaron y se calcularon mediante medición histomorfométrica la tasa de contacto implante-hueso, el ancho combinado de la lámina ósea y el ancho trabecular¹³.

Doce semanas después de la cirugía de implantes la tasa de contacto implante-hueso y el ancho combinado de la lámina ósea de las ratas en el grupo

A1, y la tasa de contacto implante-hueso, el ancho combinado de la lámina ósea y el ancho trabecular de las ratas en el grupo A2 y A3 fueron mucho más altos que los del grupo OP. En términos de tasa de contacto implante-hueso, no hubo diferencia entre el grupo A1, A2, A3 y el grupo de ovariectomía simulada. Dado estos resultados, los autores concluyen de manera similar a Abdelhamid⁹ afirmando que la dosis baja de aspirina podría promover la tasa de contacto implante-hueso, el ancho combinado de la lámina ósea y el ancho trabecular en los implantes, en este caso de ratas osteoporóticas¹³.

Estudios recientes han informado que la COX-2 tiene una función esencial para la reparación de fracturas óseas del esqueleto. Basados en éstos resultados, Chikazu et al² llevaron a cabo un estudio en ratones para examinar el efecto de la COX-2 sobre la respuesta del hueso después de la colocación de los implantes dentales, y de esta manera valorar el efecto que pudiera tener específicamente un AINE inhibidor selectivo de la COX-2. Se examinó la respuesta del hueso después de la colocación de los implantes en ratones con el gen de la COX-2 (COX-2^{+/+}) y sin dicho gen (COX-2^{-/-}). Se colocaron implantes de 1.0 mm de diámetro y de 2.5 mm de longitud en los fémures de los ratones. Para el análisis histológico e histomorfométrico los ratones se sacrificaron 4 y 8 semanas después del tratamiento, y se prepararon secciones de 15 µm de grosor para ser examinadas bajo microradiografía de contacto y así evaluar la longitud de tejido óseo cortical alrededor del implante, la longitud de contacto total y la longitud total del implante en contacto con el hueso recién formado².

Los resultados mostraron cuatro semanas después de la implantación que en el hueso cortical la mitad de la superficie del implante estaba en contacto directo con las láminas de hueso recién formado en los ratones COX-2^{+/+}. Por el contrario, la superficie del implante no presentaba hueso nuevo en los ratones COX-2^{-/-}. A las 8 semanas de la colocación de los implantes en los ratones COX-2^{+/+} el hueso cortical recién formado alrededor de los implantes era espeso, compacto y en esparcido, similar en estructura a la del hueso cortical existente. La formación de hueso nuevo fue mínima en los ratones COX-2^{-/-}. En los ratones COX-2^{+/+} el grado de contacto entre el implante y el hueso cortical recién formado aumentó gradualmente con el tiempo. Hubo contacto mínimo entre el implante y el hueso recién formado en los ratones COX-2^{-/-} y no hubo diferencia significativa entre las 4 y 8 semanas. Los resultados de este estudio demostraron que la actividad de la COX-2 juega un papel esencial en la oseointegración de los implantes dentales y también proporcionan pruebas de que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINEs COX-2 selectivos puede interferir clínicamente con la oseointegración².

El estudio de Cai et al¹² investigó los efectos a corto y a largo plazo de un régimen de 7 días de parecoxib (inhibidor específico de la COX-2) y diclofenac

sódico (inhibidor selectivo de la COX-2) en la oseointegración de los implantes dentales en los huesos de la bóveda craneal de 18 conejos blancos que fueron distribuidos aleatoriamente por igual en tres grupos de 6 animales: Grupo control sin medicación analgésica postoperatoria (Grupo A), grupo diclofenac (Grupo B) y el grupo parecoxib (Grupo C). Todos los conejos fueron sometidos a la inserción de un implante dental en el hueso de la bóveda craneal por los mismos cirujanos. Después de la cirugía los conejos en el grupo control (grupo A) no recibieron analgésicos, mientras que el diclofenac sódico (2 mg/kg/día) se administró por vía oral a los conejos en el Grupo B, y el parecoxib se inyectó por vía subcutánea en los conejos del grupo C durante la primera semana después de la operación. Tres conejos de cada grupo fueron sacrificados después de la semana 4. Los otros tres de cada grupo se sacrificaron en la semana 12. El implante junto con el hueso de la bóveda craneal y la duramadre se recogió para tomografía micro-computarizada (micro-CT) y para análisis histomorfométrico. En la tomografía micro-computarizada (micro-CT) se evaluó la oseointegración mediante análisis de la relación del volumen de hueso y de la microarquitectura en 3 dimensiones. El compartimiento trabecular del implante que se extendió 1.5 mm desde el eje longitudinal del implante se definió como el volumen de interés. El volumen óseo, el volumen de tejido, el espesor trabecular, el número trabecular y la separación trabecular, fueron datos que se extrajeron del volumen de interés para realizar el análisis estadístico. Para análisis histomorfométrico se prepararon bloques con las muestras en metilmetacrilato y se cortaron secciones de 300-400 µm para el estudio histológico con microscopía de luz y evaluar cuantitativamente el porcentaje de contacto hueso-implante¹⁴.

En los resultados de la tomografía micro-computarizada (micro-CT) no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de animales relacionados con la oseointegración. Por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el corto plazo, de 4 semanas hasta el sacrificio, y a largo plazo, de 12 semanas hasta el sacrificio, así como de los efectos de los AINEs sobre la oseointegración entre los grupos y dentro de los grupos. Las imágenes histológicas muestran una mineralización similar a lo largo de toda la superficie del implante entre los tres grupos. Respecto a los resultados cuantitativos del contacto hueso-implante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos estudiados. Se encontró una formación normal del hueso y una oseointegración de los implantes dentales en la bóveda craneal de los conejos después de un régimen de 7 días de dosis apropiadas de diclofenac sódico y parecoxib en comparación con el grupo control¹⁴.

Algunas deficiencias pueden encontrarse en este estudio, entre ellas el pequeño número de muestras y la selección del modelo animal, ya que como

se mencionó anteriormente, los conejos presentan una tasa de remodelado óseo mucho más rápido, lo que debe considerarse al trasladar la interpretación a sujetos humanos y poder evaluar críticamente.

Otra limitación en los estudios en animales analizados es el uso de implantes de titanio comercialmente puros en miniatura que cicatrizan de forma diferente a los comúnmente usados en humanos, de mayor largo y diámetro y con superficies rugosas. Además, existe una variación farmacocinética en el metabolismo de los fármacos entre animales y humanos, lo que puede ocasionar discrepancias en los resultados entre ambas especies¹⁸.

Con el mismo propósito de evaluar el efecto de los inhibidores selectivos de la COX-2, Pablos et al¹³ efectuaron un estudio que evaluó los efectos del diclofenac sódico y el meloxicam en la curación del hueso periimplantario en ratas. Fueron utilizadas treinta ratas macho a las que se les colocó un micro-implante de titanio puro en forma de tornillo de 1.2 mm de diámetro por 6 mm de longitud. Estos animales fueron divididos en tres grupos: grupo control (GC), que no recibieron ningún fármaco (sólo solución salina); grupo diclofenac sódico (GDS), que recibió este fármaco por vía intramuscular (VIM) a una dosis de 1.07 mg/kg dos veces al día durante 5 días; y el grupo meloxicam (GM), que recibió este medicamento por VIM 0.2 mg/kg al día por 5 días. Se realizó la marcación de la formación ósea mediante la inyección cutánea secuencial de tres fluorocromos: oxitetraciclina (OXT) 25 mg/kg, calceína (CA) 20 mg/kg y alizarina (AL) 30 mg/kg, a los 7, 14 y 21 días después de la operación, respectivamente, para verificar la reparación ósea en estas etapas. Los animales se sacrificaron a los 28 días. Se sometieron a un análisis histométrico y morfométrico, evaluándose los porcentajes de los huesos marcados por los tres fluorocromos, así como los porcentajes de contacto hueso-implante (CHI), el área de hueso cortical (AHC) y el área de hueso trabecular (AHT) dentro de las roscas del implante. El análisis con los fluorocromos reveló un patrón de neoformación ósea similar en los tres grupos, iniciándose ésta en las proximidades del implante. También mostró que la reparación ósea entre los días 7 y 14 del postoperatorio se redujo significativamente en el GDS en comparación con los otros dos, mientras en los tres grupos la mayor neoformación ósea se produjo entre los días 14 y 21 y que la curación del hueso entre los días 21 y 28 fue significativamente mayor en el GM. Los porcentajes de CHI y AHC fueron significativamente menores en el GDS en comparación con GC y GM, mientras el porcentaje de AHT fue significativamente mayor en el GDS. Los autores concluyeron que el diclofenac sódico retrasa la curación del hueso alrededor del implante y disminuye el contacto hueso-implante, mientras el meloxicam no tuvo ningún efecto negativo en la curación del hueso periimplantario¹⁵.

Por su parte Ribeiro et al¹⁶ investigaron el efecto de la administración crónica de meloxicam, un inhibidor selectivo de la COX-2, en la curación del hueso alrededor de los implantes de titanio en ratas. En el estudio fueron incluidas treinta y un ratas Wistar macho a las que se les colocó un implante de titanio comercialmente puro en forma de tornillo de 4 mm de longitud y 2.2 mm de diámetro en la tibia para luego ser asignadas al azar en dos grupos que se sometieron a inyecciones subcutáneas diarias hasta el sacrificio: 14 ratas en el grupo control que recibieron 1 ml/kg de solución salina durante 60 días y 17 ratas en el grupo de prueba a las que se les administró 3 mg/kg de meloxicam durante 60 días. Luego los animales se sacrificaron, se extrajeron las tibias y se prepararon secciones descalcificadas para el examen histométrico. Un examinador ciego, entrenado y calibrado en la realización de las mediciones, registró por separado los porcentajes de zona de contacto hueso-implante, el área ósea y la densidad ósea para ambos lados del implante en el área de la cortical y del hueso esponjoso. Las comparaciones intergrupales demostraron que el meloxicam afecta negativamente la cicatrización ósea alrededor de los implantes en el hueso cortical y esponjoso. En el área del hueso cortical se observaron diferencias significativas en cuanto al contacto hueso-implante, el área ósea y la densidad ósea entre el grupo control y el de prueba. Además, en el área del hueso cortical los análisis de datos demostraron diferencias significativas entre los grupos en todos los parámetros analizados. El estudio demostró la influencia negativa del uso crónico de meloxicam en la formación de hueso y la curación del hueso en el hueso cortical y esponjoso alrededor de los implantes de titanio¹⁵.

La diferencia en los resultados respecto al efecto del meloxicam entre los estudios de Pablos¹⁵ y Ribeiro¹⁶ puede deberse a la diferencia en la dosis y el tiempo de administración. En este sentido, los efectos negativos del meloxicam encontrados por Ribeiro et al¹⁶ pueden deberse al uso de una dosis 3 veces mayor a la utilizada por Pablos et al¹⁶ y a que fue administrado durante 60 días.

Basados en los resultados obtenidos sobre el efecto negativo de los inhibidores de la COX-2 sobre la cicatrización ósea alrededor de los implantes dentales, y tomando en cuenta que la superficie del implante es reconocida como un factor positivo para lograr la oseointegración, aún en condiciones que impiden la cicatrización del hueso, Ribeiro et al¹⁶ años más tarde investigaron si la superficie modificada del implante podría reducir la acción negativa promovida por los AINEs inhibidores selectivos de la COX-2 sobre la cicatrización del hueso alrededor de los implantes de titanio en ratas sometidas a la administración crónica de meloxicam, un inhibidor selectivo de la COX-2. Para ello se utilizaron 30 ratas macho a las que se les colocó un implante de titanio comercialmente puro en forma de tornillo de 4 mm de

longitud y 2.2 mm de diámetro en cada tibia. Dos superficies de implantes diferentes se utilizaron al azar en cada rata: una tibia recibió el implante con una superficie mecanizada y la otra recibió la superficie del implante modificada con grabado ácido y partículas de óxido de aluminio. Después de la cirugía de implante los animales fueron asignados aleatoriamente en dos grupos y se sometieron a inyecciones subcutáneas diarias hasta el sacrificio: grupo control: a 14 ratas se le administraron 1 ml/kg de solución salina durante 60 días; grupo meloxicam: a 16 ratas se le administraron 3 mg/kg de meloxicam durante 60 días. Luego los animales se sacrificaron, se extrajeron las tibias y se prepararon secciones descalcificadas para el examen histométrico. Un examinador ciego, entrenado y calibrado en la realización de las mediciones registró por separado los porcentajes de zona de contacto hueso-implante, el área de hueso dentro de los límites de las roscas del implante y la densidad ósea por fuera de las roscas en ambas caras del implante mediante el uso del software Image Pro. El análisis de los datos demostró que el meloxicam afecta negativamente a la cicatrización del hueso alrededor de los implantes. Se observaron diferencias significativas en cuanto a los parámetros observados y entre los grupos de solución salina y de meloxicam. Los resultados también mostraron que la superficie del implante modificada con grabado ácido y óxido de aluminio mejoró el contacto hueso-implante tanto en el grupo de solución salina como en el de meloxicam. Sin embargo, la superficie modificada del implante no alteró significativamente el efecto negativo de la administración continua del meloxicam sobre el contacto hueso-implante en comparación con la superficie mecanizada¹⁷.

Los autores explican este resultado basándose en que es posible que el papel positivo de superficies modificadas de los implantes en la oseointegración depende del proceso de osteoblastogénesis y de la diferenciación de los osteoblastos y que los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden promover una acción negativa en estos procesos. Sin embargo, los mecanismos precisos de estos efectos aún no se han aclarado¹⁷.

Los ensayos clínicos en humanos muestran el efecto de la administración de los AINEs en un curso corto, como los prescritos para el dolor postoperatorio en la colocación de implantes dentales (TABLA 3).

Alissa R. et al⁴ llevaron a cabo un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, para determinar si la administración postoperatoria de ibuprofeno de 600 mg cuatro veces al día por una semana, tenía un efecto sobre la cicatrización a nivel del hueso marginal y sobre la oseointegración temprana de los implantes dentales. En el estudio se incluyeron 61 pacientes sin ninguna condición médica conocida que pudiera afectar el metabolismo óseo y sin medicación con AINEs, antibióticos, corticosteroides, anticoagulantes o inmunosupresores. El estudio fue doble ciego ya que ni los cirujanos ni los

pacientes tuvieron conocimiento de qué grupo iba a ser asignado para cada paciente. Los pacientes fueron asignados al azar en uno de los dos grupos: ensayo, que recibieron comprimidos de ibuprofeno de 600 mg cuatro veces al día o de control, que recibieron tabletas placebo. A todos los pacientes, independientemente del grupo de tratamiento asignado, también recibieron medicación analgésica de rescate, con Kapake (fosfato de codeína 30 mg y paracetamol 500 mg) para el control adicional del dolor postoperatorio de ser necesario. Los implantes fueron totalmente sumergidos y se dejaron en reposo durante un periodo de 3 a 6 meses antes de su exposición para la colocación del pilar de cicatrización en la segunda etapa del abordaje quirúrgico. Se tomaron radiografías luego de 2 semanas, 3 y 6 meses después de la cirugía. El punto más coronal de la parte vertical del implante fue considerado como el punto de referencia para todas las lecturas radiográficas. El nivel del hueso marginal se evaluó midiendo la distancia en milímetros entre el punto de referencia hasta el punto más bajo de contacto del hueso marginal con el implante tanto por mesial como por distal. Tres pacientes abandonaron el ensayo clínico por lo que se incluyeron en la data solo 58 pacientes y 122 implantes. No hubo diferencias significativas en los cambios del nivel del hueso marginal entre la línea de base (radiografía 2 semanas postoperatoria) y los dos grupos a los 3 meses ($p = 0.27$) o a los 6 meses ($p = 0.97$) por lo que en concordancia con Sakka y Hanouneh (2013), este estudio sugiere que el ibuprofeno podría no haber afectado la respuesta ósea temprana de los implantes, pudiendo no tener un impacto negativo significativo en el nivel de hueso marginal alrededor de los implantes dentales. La dosis máxima de ibuprofeno usada en este estudio representó 2.4 g al día divididos en cuatro dosis de 600 mg cada una, siendo bien tolerada y también lo suficientemente efectiva para el alivio del dolor después de la colocación del implante, como lo sugiere el uso poco frecuente de la terapia analgésica de rescate por los pacientes del grupo de ibuprofeno⁴.

En una similar línea de investigación, Sakka y Hanouneh¹⁸ investigan el efecto de los AINEs en la oseointegración de los implantes dentales durante el periodo de cicatrización temprana mediante evaluación radiográfica del cambio en el nivel del hueso marginal alrededor de los implantes dentales. Se incluyeron 28 pacientes entre 18 y 75 años de edad, sin condiciones sistémicas desfavorables. Se incluyeron pacientes que no estaban tomando medicación regular con AINEs, puesto que solo es posible en este estudio evaluar el efecto de estos fármacos en la oseointegración de los implantes durante el consumo postoperatorio para el control del dolor y la inflamación. Se colocaron 57 implantes dentales en los 28 pacientes que fueron divididos en 2 grupos: uno que recibió medicación con ibuprofeno 600 mg, 4 veces al día durante una semana y un grupo sin medicación. Se tomaron radiografías

luego de 2 semanas, 3 y 6 meses después de la cirugía. No hubo diferencias significativas entre el grupo ibuprofeno y no-ibuprofeno. No hubo cambios significativos en la altura del hueso entre la radiografía de base (2 semanas post-cirugía) y la de 3 meses de seguimiento o entre la radiografía de base y la de 6 meses de seguimiento. Es importante tomar en cuenta que este tipo de mediciones de cambios óseos usando radiografías convencionales tiene limitaciones inherentes a menudo relacionadas con el hecho de que las radiografías convencionales proporcionan una representación bidimensional de la anatomía tridimensional. Por lo tanto, no sólo los cambios a nivel del hueso vestibular pueden pasar desapercibidos, sino también los sitios que exhiben un cambio óseo puede no observarse debido a la superposición de zonas sin cambios. Este ensayo clínico proporciona resultados preliminares que sugieren que la administración sistémica de AINEs (ibuprofeno) no afecta el proceso de cicatrización de los implantes dentales¹⁸.

Conclusiones

La revisión de la literatura permanece limitada y controversial, lo cual se observa en las discrepancias encontradas entre los estudios retrospectivos. Los efectos inhibidores de los AINEs sobre la COX afectan a muchas funciones diferentes, pero se entienden actualmente de forma incompleta y pueden ser contradictorias dependiendo del medicamento, dosis, mecanismo de acción y curso temporal de la inhibición. Sin embargo, algunas conclusiones pueden derivarse de esta revisión de la literatura.

Los estudios en animales demostraron que la actividad de la COX-2 juega un papel esencial en la oseointegración y coinciden en que los inhibidores específicos de la COX-2 podrían interferir con la oseointegración de los implantes dentales, particularmente con altas dosis y con un mayor tiempo de exposición al fármaco. Estas investigaciones han dejado en evidencia que cualquier fármaco que es capaz de inhibir la COX-2 puede poner en peligro la oseointegración, por lo que pudiera ser conveniente que la administración de inhibidores específicos de la COX-2 se evite tanto de forma preoperatoria como postoperatoria.

Sin embargo, dos estudios en animales revelaron que la administración sistémica de aspirina no produce efectos adversos sino que más bien puede aumentar la tasa de oseointegración alrededor de los implantes dentales, por lo que pudiera no existir inconveniente si el paciente utiliza este medicamento de forma crónica en caso de enfermedades cardiovasculares.

Por otro lado, los ensayos clínicos en humanos demuestran que la administración sistémica de AINEs no selectivos como el ibuprofeno, que es comúnmente utilizado como terapia analgésica postoperatoria, no afecta el proceso de cicatrización de los implantes dentales ya que parece no afectar

la respuesta ósea temprana, por lo tanto, pudiera ser administrado como medicación postoperatoria en dosis de 600 mg, 4 veces al día por una semana.

Respecto a la medicación crónica de los AINEs, se ha observado que estos fármacos sean o no selectivos, cuando son administrados por un largo período de tiempo causan un efecto negativo en la oseointegración pudiéndose obtener un éxito reducido en la terapia de implantes. Es por ello que se recomienda realizar una interconsulta con el médico tratante de manera que la medicación sea suspendida o modificada con tiempo de antelación a la cirugía de colocación de implantes dentales.

Algunos autores han sugerido que los pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores selectivos de la COX-2 para la osteoartritis o la artritis reumatoide deben evitar el tratamiento con implantes o, al menos, tener un tiempo de curación más prolongado antes de la carga¹⁶.

Referencias

- 1 Abraham CM. A Brief Historical Perspective on Dental Implants, Their Surface Coatings and Treatments. *Open Dent J.* 2014; 8(1-M2):50-55.
- 2 Chikazu D, Tomizuka K, Ogasawara T, Saijo H, Koizumi T, Mori Y, Yonehara Y, Susami T y Takato T. Cyclooxygenase-2 activity is essential for the osseointegration of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 36:441-446.
- 3 Kalyvas D y Tarenidou M. Influence of nonsteroidal inflammatory drugs on osseointegration. *J Oral Sci.* 2008; 50(3):239-246.
- 4 Alissa R, Sakka S, Oliver R, Horner K, Esposito M, Worthington H y Coulthard P. Influence of ibuprofen on bone healing around dental implants: a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. *Eur J Oral Implantol.* 2009; 2(3):185-199.
- 5 Gerstenfeld LC, Thiede M, Seibert K, Mielke C, Phippard D, Svagr B et al. Differential inhibition of fracture healing by nonselective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal antiinflammatory drugs. *J Orthop Res.* 2003; 21:670-675.
- 6 Beck A, Krischak G, Sorg T, Augat P, Farker K, Merkel U et al. Influence of diclofenac (group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs) on fracture healing. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003; 123:327-332.
- 7 Winnett B, Tenenbaum H, Ganss B, Jokstad A. Perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might impair dental implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res.* 2016; 27:e1-e7.
- 8 Grant M J, A Booth. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Information and Libraries Journal,* 2009;26(2):91-108.
- 9 Manchado Garabito R, Tamames Gómez S, López González M, Mohedano Macías L, D'Agostino M, Veiga de Cabo J. Revisiones Sistemáticas Exploratorias. *Med. segur. trab.* [Internet]. 2009 Sep [citado 2019 Feb 27]; 55(216): 12-19. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2009000300002&lng=es.
- 10 DiCenso A, Martin-Misener R, Bryant-Lukosius D, Bourgeault I, Kilpatrick K, Donald F, Kaasalainen S, Harbman P, Carter N, Kioke S, Abelson J, McKinlay RJ, Pasic D, Wasyluk B, Vohra J, Charbonneau-Smith R. Advanced practice nursing in Canada: overview of a decision support synthesis. *Nursing Leadership (Toronto, Ont.)* 2010;23:15-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4491356/>
- 11 Urdaneta R, Daher S, Leary J, Emanuel K y Chuang S. Factors Associated with Crestal Bone Gain on Single-Tooth Locking-Taper Implants: The Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011; 26(5):1063-1078.

- 12 Al Abdelhamid A. Scanning electron microscope evaluation of the effect of systemic administration of aspirin on the osseointegration of dental implants (experimental study). *JPDA*. 2011; 20(4):260-265.
- 13 Yang Q, Li F. Effect of low dose aspirin on osseointegration around titanium implants in osteoporotic rats. *Chinese Journal of Stomatology*. 2018; 53(2):92-96.
- 14 Cai WX, Ma L, Wu L, Kruse-Gujer A, Stübinger S, Lang N y Zwahlen R. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on osseointegration of dental implants in rabbit calvaria. *Clin Oral Implants Res*. 2015; 26:478-483.
- 15 Pablos AB, Ramalho SA, Konig B Jr, Furuse C, De Araujo VC y Cury PR. Effect of Meloxicam and Diclofenac Sodium on Peri-Implant Bone Healing in Rats. *J Periodontol*. 2008; 79:300-306.
- 16 Ribeiro FV, César-Neto JB, Nociti FH Jr, Sallum EA, Sallum AW, De Toledo S y Casati MZ. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor May Impair Bone Healing Around Titanium Implants in Rats. *J Periodontol*. 2006; 77:1731-1735.
- 17 Ribeiro FV, Nociti FH, Sallum EA y Casati MZ. Effect of aluminum oxide-blasted implant surface on the bone healing around implants in rats submitted to continuous administration of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009; 24:226-233.
- 18 Sakka S y Hanouneh S. Investigation of the effect of ibuprofen on the healing of osseointegrated oral implants. *J Investig Clin Dent*. 2013; 4:113-119.
- 19 Fu J, Bashutski J, Al-Hezaimi K y Wang W. Statins, Glucocorticoids, and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Their Influence on Implant Healing. *Implant Dent*. 2012; 21(5):362-367.
- 20 García-Martínez O, De Luna-Bertos E, Ramos-Torrecillas J, Manzano-Moreno F y Ruiz C. Repercussions of NSAIDS drugs on bone tissue: The osteoblast. *Life Sci*. 2015; 123:72-77.