



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

MODIFICACIONES EN EL REMODELADO ÓSEO POR  
LA ADMINISTRACIÓN DE BIFOSFONATOS.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

IVETTE MARICELA VALLE GONZÁLEZ

TUTORA: Mtra. ALBA HORTENSIA HERRERA SPEZIALE



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A Dios, por todo lo bueno que me ha dado, por permitirme llegar a este momento tan especial y poderlo compartir con mis seres queridos.*

*A mis padres, Aurelio Mateo y María del Carmen, por darme la vida, su cariño, su confianza, sus consejos y sobre todo por su dedicación y esfuerzo para hacer de mí una persona de bien. Infinitas gracias. Los amo.*

*A mi hermano, Hugo Alberto, porque simplemente no sé qué sería de mí sin tu presencia. Por todos los triunfos que hemos y seguiremos compartiendo, por todo el apoyo que me has dado y porque sé que siempre contaré contigo. Te quiero mucho.*

*A mis abuelos paternos (QEPD), porque a pesar de no haber convivido lo suficiente con ellos los recuerdo con mucho cariño y respeto.*

*A mis abuelos maternos, por ser mis segundos padres, por su cariño, sus consejos, su apoyo y por creer en mí. Los quiero mucho.*

*A mis primos, tíos y demás familiares, porque cada uno ha influido en mi vida y a través de su interés por mi situación escolar y personal me han alentado para luchar por mis metas.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme aprender a ser más que una profesionista y porque es un gran orgullo pertenecer a ella. Asimismo, a todos los profesores que durante mi vida escolar compartieron sus conocimientos a favor de mi desarrollo educativo.*

*A mi tutora, Mtra. Alba H. Herrera Speziale, por su confianza depositada en mí, sus consejos y por su apoyo durante mi servicio social y durante la realización de este trabajo.*

*A la coordinadora, Esp. Lila A. Domínguez Sandoval, por su aportación y su apoyo durante la realización de este trabajo.*

*A mis amigas de la Prepa 2, Leti, Norma y Paty, porque a pesar de los años y de haber tomado cada una su camino, hemos logrado mantener nuestra amistad. Gracias por su apoyo y por permitirme compartir con ustedes los mejores momentos.*

*A mis amigos de carrera y en especial a Ángeles, mi mejor amiga; por todas las horas de estudio y ocio que hemos compartido y que por fin se ven reflejadas, por su compañía en los momentos de incertidumbre y de alegría, por su lealtad y su apoyo.*

*A los amigos que he conocido a lo largo de mi vida y de quienes también he recibido su apoyo, compañía, consejos y buenos momentos.*

*A mis pacientes, quienes depositaron su confianza y permitieron desarrollarme humana y profesionalmente durante la carrera. Dios los bendiga.*

## Índice

<b>1. Introducción</b> .....	6
<b>2. Objetivos</b> .....	7

### MODIFICACIONES EN EL REMODELADO ÓSEO POR LA ADMINISTRACIÓN DE BIFOSFONATOS.

<b>3. Tejido óseo</b> .....	8
3.1 Arquitectura del hueso	
3.2 Componentes de la matriz ósea .....	10
3.2.1 Componente orgánico	
3.2.1.1 Fibras colágenas	
3.2.1.2 Proteínas no colágenas .....	11
3.2.1.3 Proteoglucanos .....	14
3.2.2 Componente inorgánico	
3.2.3 Factores de crecimiento .....	15
3.3 Componentes celulares del hueso .....	16
3.3.1 Células progenitoras óseas	
3.3.2 Preosteoblastos	
3.3.3 Osteoblastos .....	17
3.3.4 Osteocitos .....	19
3.3.5 Células de recubrimiento óseo .....	21
3.3.6 Osteoclastos .....	22
3.3.6.1 Osteoclastogénesis .....	24
3.4 Fisiología del hueso .....	26
3.4.1 Formación del tejido óseo	
3.4.1.1 Osificación intramembranosa .....	27
3.4.1.2 Osificación endocondral .....	28



4.8.2 Manejo en la colocación de implantes y mantenimiento .....	63
4.8.3 Manejo en cirugía oral y maxilofacial	
4.8.4 Manejo en endodoncia .....	64
4.8.5 Manejo en odontología restauradora y prostodoncia	
4.8.6 Manejo en ortodoncia .....	65
<b>5. Conclusiones .....</b>	<b>66</b>
<b>6. Referencias bibliográficas y electrónicas .....</b>	<b>68</b>

## 1. Introducción

El tejido óseo es fundamental en la estructura, soporte y protección del organismo. Los iones minerales que contiene y que son esenciales para las actividades metabólicas del cuerpo se encuentran en constante recambio, proceso que en condiciones normales tiende a la homeostasia; sin embargo, algunas condiciones fisiológicas y/o patológicas pueden producir modificaciones y causar un desequilibrio que conlleva a alteraciones que van de leves a severas.

Como consecuencia y en búsqueda de prevenir y/o controlar dichas alteraciones, se han desarrollado diversos medicamentos. Una alternativa farmacológica ha sido el empleo de los bifosfonatos, cuya estructura molecular es similar al pirofosfato inorgánico que se produce de manera natural en el organismo y contribuye en la regulación de la calcificación.

El uso de los bifosfonatos ha traído muchos beneficios en el tratamiento de diversas situaciones que involucran la resorción ósea a través de su interacción con las células óseas y la sustancia mineral. Asimismo, se han documentado efectos sobre otras células y tejidos que, por acción directa o indirecta, se ven modificados y pueden llegar a afectar al paciente a nivel sistémico y local, entre ellos se incluyen interacciones que aparentan relacionarse con efectos iatropatogénicos durante los tratamientos odontológicos y cuyos riesgos debemos tener presentes.

## **2. Objetivos**

Dar a conocer a la comunidad odontológica los mecanismos de acción de los bifosfonatos, las indicaciones terapéuticas, así como los riesgos y usos promisorios en la práctica clínica.



### 3. Tejido óseo

El hueso es un tejido conjuntivo especializado que está muy vascularizado y tiene mucha actividad metabólica. Se caracteriza por ser inflexible y rígido, estas propiedades se deben a que su matriz extracelular, a través del proceso de mineralización, se ha impregnado de sales de calcio y fosfato.<sup>1</sup>

El hueso proporciona estructura, soporte y protección al cuerpo y a sus órganos vulnerables, funciona como palanca para los músculos, es un reservorio de minerales, principalmente iones calcio y fosfato, y aloja el tejido hematopoyético conocido como médula ósea.<sup>1, 9, 10</sup>

Aunque es una de las sustancias más duras del cuerpo, es un tejido dinámico que cambia de forma constantemente en relación con las fuerzas que soporta, por ejemplo, las lesiones aplicadas al hueso dan lugar a su resorción, en tanto que la tensión que se aplica sobre él tiene como efecto el desarrollo de nuevo hueso.<sup>10</sup>

#### 3.1 Arquitectura del hueso

El esqueleto desde su aspecto macroscópico se encuentra constituido por un 80% de hueso cortical o compacto y un 20% de hueso trabecular o esponjoso. El hueso compacto se caracteriza por ser una masa sólida, mientras que el esponjoso consiste en una red de espículas o trabéculas óseas que sobresalen de la superficie interna del hueso compacto y conforman espacios ocupados por la médula ósea.<sup>1, 8, 10</sup>

Microscópicamente, el tejido óseo está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada cuya disposición determina si se trata de hueso cortical o esponjoso.

El tipo laminar, observado en el hueso cortical, se organiza en sistemas de Havers u osteonas compuestas por laminillas en disposición concéntrica alrededor de un espacio vascular longitudinal llamado canal de Havers, que se conecta con otros mediante canales Havers oblicuos o transversales conocidos como canales de Volkmann; en estos sistemas los osteocitos ocupan una laguna con canalículos radiados y ramificados que se conectan con las lagunas adyacentes. Cada osteona está limitada por láminas intersticiales que son remanentes de osteonas antiguas que permanecen como arcos irregulares de fragmentos laminares y están rodeadas por una lámina de cementación compuesta sobre todo de sustancia base calcificada con una cantidad escasa de fibras de colágena. Justo debajo del periostio se ubican las láminas circunferenciales externas que forman la región más superficial de la diáfisis y contienen fibras de Sharpey que fijan el periostio al hueso. Circundando por completo la cavidad medular se ubican láminas circunferenciales internas donde se extienden trabéculas de hueso esponjoso hacia la cavidad medular. (Véase Figura 1)

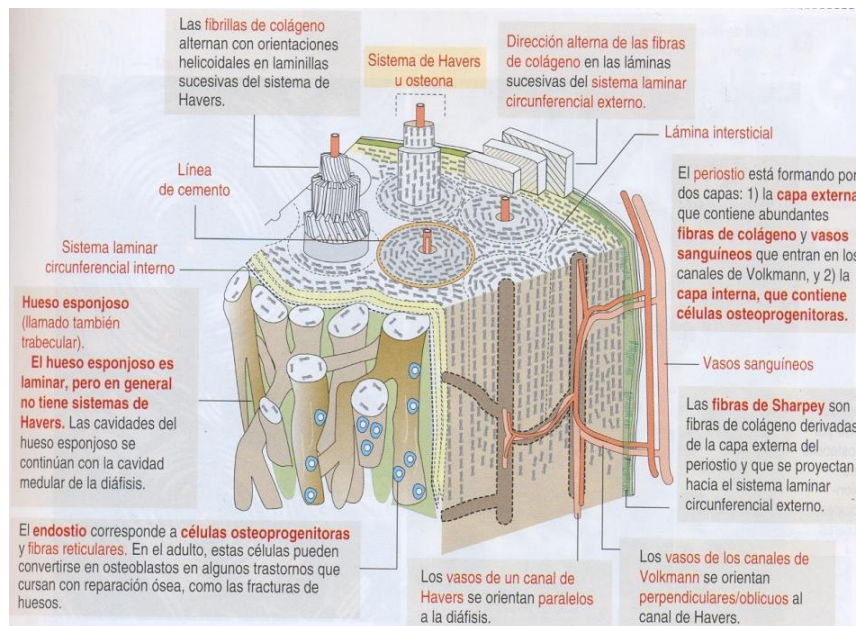


Figura 1. En esta imagen se observan los componentes estructurales del hueso.<sup>a</sup>

El hueso esponjoso lo constituyen láminas óseas en forma de red que delimitan cavidades areolares en cuyo interior se encuentra la médula ósea, en general no tiene sistemas de Havers y se encuentra revestido por endostio que presenta capacidad osteogénica.<sup>1, 4, 10</sup>

## 3.2 Componentes de la matriz ósea

### 3.2.1 Componente orgánico

El componente orgánico (35%) es el osteoide, contiene fibras de colágeno tipo I (90 -95%) y colágeno tipo V en pequeñas cantidades; el 5%–10% restante es un medio gelatinoso homogéneo denominado sustancia fundamental compuesta por líquido extracelular en el cual se incluyen proteínas no colágenas y proteoglicanos enriquecidos con condroitín sulfato, queratán sulfato y ácido hialurónico. Sobre el osteoide se depositan cristales de fosfato cálcico en forma de hidroxapatita que lo convierten en matriz ósea dura.<sup>1, 6, 7, 8, 9</sup>

#### 3.2.1.1 Fibras colágenas

En el hueso laminar maduro las fibras de colágeno muestran una disposición muy ordenada con orientaciones cambiantes que se superponen entre sí respecto del eje del canal de Havers, las láminas concéntricas siguen las líneas de fuerza tensional y crean haces grandes de 50 a 70 nm de diámetro que muestran una periodicidad de 67 nm. Las fibras están muy enlazadas en el plano transversal, lo que impide que se extraigan con facilidad y confieren al hueso su gran resistencia a la tensión.<sup>1, 7, 10</sup>

Las fibras de colágeno se estabilizan mediante puentes de hidrógeno entre aminoácidos y a través de la formación de puentes de piridinola entre las hidroxilisinas y lisinas, muestran la secuencia Arg – Gly – Asp (RGD) que es reconocida por las integrinas de superficie de las células óseas.<sup>4, 10</sup> Se ha comprobado la presencia en pequeñas proporciones de colágeno tipo III, relacionado con las fibras de Sharpey y tipo XII, formado bajo estrés mecánico.<sup>4</sup> Se sabe que debido a su pH confieren la propiedad acidófila a la matriz y no tienen gran afinidad por el calcio, por lo que requieren de otras las proteínas para el depósito mineral.<sup>4, 10</sup>

### 3.2.1.2 Proteínas no colágenas

La función de las proteínas no colágenas es la mineralización de la matriz, la adhesión celular y la regulación de la actividad celular durante el acoplamiento de la formación y resorción ósea.<sup>9</sup>

El ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico es un aminoácido que necesita vitamina K para su síntesis, las proteínas que lo contienen son la osteocalcina y la proteína de la matriz con ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico, las cuales proveen los sitios de unión a calcio que se cree juegan un papel en la mineralización de la matriz ósea o en la regulación del crecimiento de cristales.<sup>4, 10</sup>

La osteocalcina es una proteína de la matriz de bajo peso molecular sintetizada por los osteoblastos y plaquetas, contiene tres residuos de ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico por molécula. Representa el 15% de las proteínas no colágenas de la matriz y se ha considerado como uno de los marcadores bioquímicos de la osteogénesis como índice de actividad osteoblástica. La intervención de la osteocalcina en la mineralización ósea es apoyada por la localización simultánea del RNA mensajero de ésta en los osteoblastos y la matriz ósea mineralizada. Se ha reportado que la osteocalcina funciona como

agente quimiotáctico para preosteoclastos y puede ser esencial para la diferenciación osteoclástica, que promueve la adhesión y la difusión de las células gigantes parecidas a osteoclastos a través de un aumento de secreción de osteopontina, fibronectina y sialoproteína ósea, y la formación de adhesiones focales.<sup>4, 9, 10</sup>

Entre las glucoproteínas se encuentran la osteonectina, la fosfatasa alcalina y las proteínas con el tripéptido RGD (osteopontina, sialoproteína ósea, fibronectina, trombospondina y vitronectina) que es reconocido por las integrinas de los osteoblastos y osteoclastos; son fundamentales en los procesos de remodelación y regeneración ósea y actúan como receptores de superficie de las células óseas permitiendo la adhesión de las células a la matriz extracelular y activando señales.<sup>4</sup>

La osteonectina, también conocida como SPARC (proteína secretada, ácida y rica en cisteína) o BM-40, es una glucoproteína multifuncional con gran afinidad por cationes, colágeno tipo I, hidroxapatita y calcio. Provee soporte a la matriz extracelular, es mediadora de las interacciones entre las células y la matriz, tiene capacidad para unir colágenos diferentes y moléculas de adhesión del sustrato e interviene en gran parte de las actividades de los factores de crecimiento. En el hueso es necesaria para la mineralización normal.<sup>3, 4, 9</sup> Representa el 25% de las proteínas no colágenas y es la proteína no colágena más abundante en el hueso; se sabe que no es exclusivamente un producto de las células osteoprogenitoras, los osteoblastos y los nuevos osteocitos formados; también aparece en tejidos sometidos a remodelación y morfogénesis, como los fibroblastos del ligamento periodontal y las células endoteliales.<sup>1, 4, 9</sup>

La osteopontina es una glucoproteína que contiene varios sitios de fosforilación de la serina, un tramo de nueve residuos de ácido aspártico

cargados negativamente que se unen al calcio y una secuencia RGD; puede unirse a un gran número de receptores que, directa o indirectamente, activan vías de señalización celular que le permiten mediar interacciones célula-célula y célula-matriz. La osteopontina se concentra en pequeños depósitos globulares en la matriz ósea y en la lámina limitante de la superficie del hueso, lo que sugiere que juega un papel en la mineralización ósea y en la fijación de los osteoblastos y osteoclastos a la matriz. Ha sido mostrada su capacidad de formar enlaces cruzados a la fibronectina, su importancia en el desarrollo puede estar relacionada con su mayor expresión durante la migración celular mesenquimal. Es sintetizada por una gran variedad de tipos celulares, incluyendo células relacionadas con la respuesta inmune como linfocitos T y macrófagos, así como células epiteliales, endoteliales, de músculo liso, fibroblastos, osteoclastos/osteoblastos y células tumorales; esto sugiere que puede tener un papel en la organización del tejido blando.<sup>2,9</sup>

La sialoproteína ósea es otra proteína de la matriz, contiene la secuencia tripéptido RGD que sugiere su participación en la adherencia de las células óseas a la matriz y un tramo de 10 residuos de ácido glutámico que proporciona un dominio cargado negativamente con alto potencial de unión a la hidroxiapatita. Se ha demostrado que está restringida a la matriz ósea mineralizada, aumenta la actividad osteoclástica mediante la promoción de una gran adhesión de osteoclastos a las moléculas de la matriz cuando se encuentra en solución; los estudios de unión han demostrado que tiene una afinidad por la zona de orificio de fibrillas de colágeno y se ha propuesto que la asociación de osteocalcina y/o sialoproteína ósea con las fibrillas de colágeno crea concentraciones altas de calcio localmente, dando lugar a la precipitación de minerales.<sup>1,9,10</sup>

### 3.2.1.3 Proteoglucanos

Los proteoglucanos son moléculas de gran tamaño que constituyen el 10% de las proteínas no colágenas, están unidas de manera no covalente mediante proteínas de enlace al ácido hialurónico y forman compuestos de agregación muy grandes. En la matriz osteoide hay cuatro tipos: hialuronato y condroitín sulfato que intervienen en las etapas iniciales de la morfogénesis ósea, y biglicano y decorina que aparecen en las fases siguientes de la formación ósea.<sup>4, 10</sup>

Se ha indicado la presencia de glucosaminoglucanos sulfatados, en especial sulfato de condroitina y sulfato de queratán, que forman moléculas de proteoglucanos pequeñas con núcleos de proteína cortos a los cuales se enlazan de manera covalente los glucosaminoglucanos.<sup>10</sup>

### 3.2.2 Componente inorgánico

El componente inorgánico (65%) está representado principalmente por depósitos de fosfato cálcico con las características cristalinas de la hidroxiapatita y en disposición amorfa, junto con sodio, potasio, magnesio, carbonato, citrato y fluoruro; alrededor de 99% del calcio corporal está en el hueso. Los cristales de hidroxiapatita se disponen ordenadamente a lo largo de las fibras colágenas mediante un proceso de ensamblado en el cual intervienen las proteínas no colágenas; se depositan en las regiones de intersticio de la colágena pero también existen a lo largo de la región superpuesta. La superficie libre de los cristales está rodeada de sustancia base amorfa. Los iones de superficie de los cristales atraen H<sub>2</sub>O y forman una cubierta de hidratación que permite el intercambio de iones con el líquido extracelular. La hidroxiapatita confiere al hueso la fuerza y resistencia requeridas por sus funciones fisiológicas.<sup>1, 6, 7, 10</sup>

Las fibras colágenas del hueso tienen gran resistencia a la tensión, mientras que los cristales de hidroxapatita muestran gran resistencia a la compresión. La combinación de estas propiedades, más el grado de entrecruzamiento que existe entre las fibras de colágeno y los cristales, proporciona una estructura ósea con resistencia extrema a la tensión y a la compresión.<sup>7, 10</sup>

### 3.2.3 Factores de crecimiento

Son polipéptidos sintetizados en el propio hueso o procedentes de otros lugares, intervienen en la diferenciación, crecimiento y proliferación de las células de forma autócrina o parácrina, pueden actuar inmediatamente o ser incorporadas en la matriz ósea para una acción posterior. Los factores de crecimiento, tales como las proteínas morfogenéticas óseas, el factor de crecimiento transformante  $\beta$ , la colonia estimulante del factor 1, el factor estimulante de colonias de granulocitos, el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina, son secretados por los osteoblastos; durante la resorción ósea osteoclástica, estos factores de crecimiento son liberados y activados para ejercer sus efectos regulatorios en las células osteogénicas y los osteoclastos.<sup>4, 9</sup>

Dentro de los componentes de la matriz ósea, se incluye a la albúmina y la  $\alpha_2$ -SH-glicoproteína, proteínas procedentes del plasma probablemente relacionadas con la incorporación del calcio a la matriz osteoide.<sup>4</sup>



### 3.3 Componentes celulares del hueso

El hueso en crecimiento activo contiene células de dos estirpes: 1) la estirpe osteoblástica, en la que se incluyen las células progenitoras óseas y los osteoblastos y osteocitos derivados de ellas y 2) la estirpe osteoclástica.<sup>1</sup>

#### 3.3.1 Células progenitoras óseas

Las células progenitoras son de origen mesenquimal y tienen la capacidad de proliferación y diferenciación, dan origen a los osteoblastos por un mecanismo regulador que implica factores de crecimiento y transcripción presentes en la capa interna del periostio y el endostio. Las células progenitoras óseas persisten durante toda la vida posnatal en forma de células que revisten el hueso y se reactivan en los adultos durante la reparación de las fracturas óseas y otras lesiones.<sup>1</sup> Bajo ciertas condiciones de tensión baja de oxígeno, estas células pueden diferenciarse en células condrógenas. Tienen forma de huso e incluyen un núcleo oval de tinción pálida; su citoplasma muestra un retículo endoplásmico rugoso escaso y un aparato de Golgi mal desarrollado, pero ribosomas libres en abundancia. Estas células son más activas durante el periodo de crecimiento óseo intenso.<sup>10</sup>

#### 3.3.2 Preosteoblastos

Los preosteoblastos tienen la apariencia morfológica de un fibroblasto inactivo, contienen algunos ribosomas libres, sólo unos pocos relieves de retículo endoplásmico rugoso y un pequeño aparato de Golgi. Durante la diferenciación hacen contacto con preosteoblastos adyacentes o con osteoblastos diferenciados previamente, desarrollan polaridad citoplásmica e incrementan la cantidad de retículo endoplásmico rugoso y cisternas de

Golgi. La diferenciación de las células mesenquimales dentro de la línea de células osteogénicas es precedida por la activación del gen *Osf2/Cbfa1*, un gen principal que activa la expresión de osteocalcina, osteopontina, sialoproteína ósea y la síntesis de colágeno. La proteína *Osf2/Cbfa1* es inducida por la proteína morfogenética ósea 7 y es inhibida por la vitamina  $D_3$ .<sup>9</sup>

### 3.3.3 Osteoblastos

Los osteoblastos derivan de las células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea, endostio, periostio y pericitos perivasculares. Son células parecidas al epitelio, que forman una sola capa que recubre todos los lugares de formación activa de hueso. Su diferenciación está controlada por genes pertenecientes a la familia Hedgehog, *Ihh* (Indian hedgehog) y *Shh* (Sonic hedgehog), el factor de transcripción *Cbfa1* (también llamado *Runx2*), las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) y el factor de crecimiento transformante  $\beta$ .<sup>1, 4, 10</sup>

Los osteoblastos emiten prolongaciones cortas conectadas con las de osteoblastos próximos y prolongaciones largas que entran en contacto con las de los osteocitos. La comunicación entre sí se lleva a cabo mediante proteínas transmembrana o integrinas, que actúan como enlace entre células o entre una célula y la matriz extracelular, permitiendo el paso de mensajeros como calcio, citoquinas o prostaglandinas.<sup>4, 10</sup> La vida media de los osteoblastos humanos es de 1 a 10 semanas, al término de las cuales pueden desaparecer por mecanismos de apoptosis o transformarse en células limitantes o en osteocitos, ambos tipos celulares representan estadios más avanzados de maduración.<sup>4</sup>

Son células muy polarizadas que sintetizan las proteínas colágenas y no colágenas de la matriz orgánica del hueso y las depositan a lo largo de la superficie de contacto entre el hueso y el osteoblasto a un ritmo de 2 a 3  $\mu\text{m}$  por día. Dirigen la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular, controlan la mineralización que ocurre a un ritmo de 1-2  $\mu\text{m}$  por día mediante la expresión de la enzima fosfatasa alcalina, son mediadoras de la resorción llevada a cabo por los osteoclastos a través de la síntesis de citoquinas específicas y sintetizan factores de crecimiento. Expresan en su superficie ATPasa, cadherina osteoblástica y receptores para la vitamina D<sub>3</sub> y PTH.<sup>1, 4, 9</sup> También promueven la formación de nuevos vasos sanguíneos a través de la secreción de VEGF, un mitogen para células endoteliales. El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos es un componente esencial para la nueva formación ósea y la reparación de defectos óseos.<sup>9</sup> (Véase Figura 2)

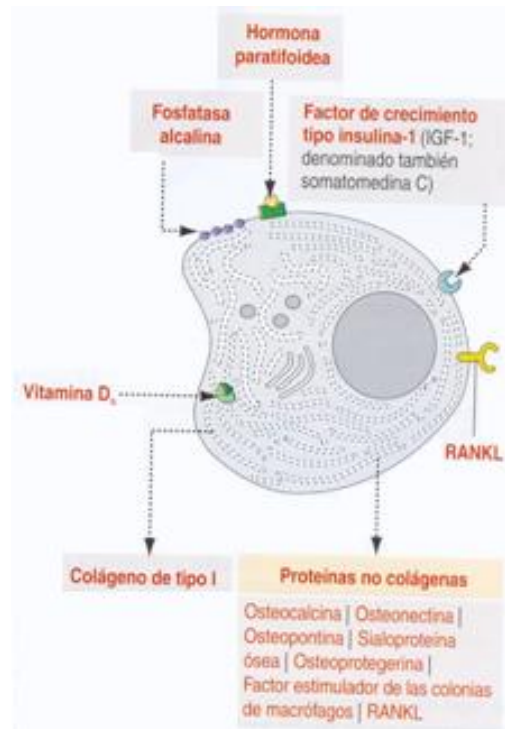


Figura 2. En esta figura se muestran las principales sustancias y receptores expresados por los osteoblastos.<sup>b</sup>

La osteoprotegerina, RANKL y el factor estimulante de las colonias de macrófagos son productos de los osteoblastos necesarios para la regulación de la diferenciación de los osteoclastos.<sup>1</sup>

### 3.3.4 Osteocitos

Los osteocitos son células incapaces de renovarse; poseen los mismos marcadores que los osteoblastos, pero tienen como marcador específico el CD44. Al concluir la actividad osteoblástica cada célula se rodea a sí misma con la matriz ósea que acaba de elaborar, la mayor parte de matriz ósea se calcifica, los osteoblastos quedan atrapados y se transforman en osteocitos. Existen 20 000 a 30 000 osteocitos por  $\text{mm}^3$  de hueso, son células en forma estrellada que se sitúan en el interior de lagunas que contienen fluido óseo, fibras colágenas no mineralizadas y proteoglucanos. Una vez que son atrapados en la matriz ósea, los osteocitos exponen una disminución en sus capacidades de síntesis y secreción y desarrollan procesos citoplasmáticos que se comunican entre sí a través de los conductos calcóforos que están llenos de fluido óseo extracelular, de esta forma las células interactúan entre sí y con las células de la superficie permitiendo el movimiento del fluido óseo y la obtención de oxígeno y nutrientes.<sup>1, 4, 9, 10</sup> (Véase Figura 3)

La reducción en la producción osteoblástica del osteoide es probablemente regulada por la inhabilidad de los osteocitos más profundos para obtener el adecuado nutrimento y/o las señales hormonales parácrinas o sistémicas.<sup>9</sup>

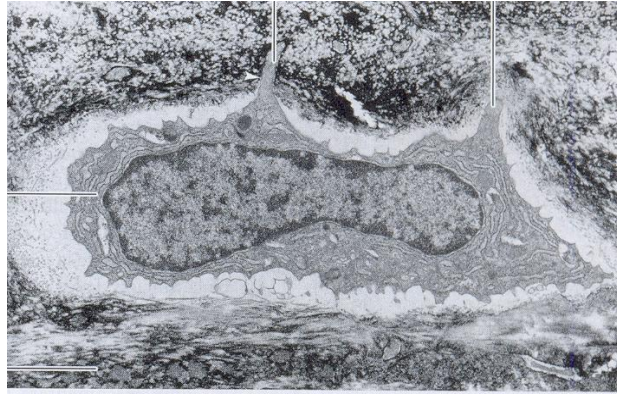


Figura 3. En esta imagen se observa un osteocito atrapado en la matriz calcificada y sus prolongaciones celulares que entran a los canalículos.<sup>c</sup>

Aunque los osteocitos parecen células inactivas, secretan sustancias necesarias para la conservación del hueso. El potencial de comunicación y el área de contacto con el hueso mineralizado a través de sus procesos celulares, apoyan el concepto de que los osteocitos mueven los iones calcio dentro y fuera de la matriz ósea en respuesta a la demanda sistémica.

También suelen relacionarse con la mecanotransducción, mediante la respuesta a estímulos que causan tensión en el hueso para liberar monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), osteocalcina y factor de crecimiento similar a insulina; la liberación de estos factores facilita la incorporación de preosteoblastos que favorecen el remodelamiento del esqueleto, no sólo en el crecimiento y desarrollo, sino también durante la redistribución a largo plazo de fuerzas que actúan en el esqueleto.<sup>4, 9</sup>

Cuando se produce un trauma en el hueso, el cese de la circulación sanguínea origina hipoxia y necrosis de los osteocitos que están a más de 0.1 mm de un capilar intacto.<sup>4</sup> Durante la resorción ósea, los osteocitos son liberados hacia la matriz ósea por los osteoclastos, no se sabe si todos son destruidos en un proceso apoptótico o si algunos sobreviven para volver a la fuente osteogénica. Ha sido sugerido que los eventos apoptóticos

anticipados en los osteocitos envejecidos provocan actividad osteoclástica y movimiento óseo y el destino eventual de todos los osteocitos es la muerte celular programada.<sup>9</sup>

### 3.3.5 Células de recubrimiento óseo

Las células de recubrimiento óseo o células limitantes se originan a partir de osteoblastos de la superficie que han finalizado la formación de matriz y que recubren todas las superficies óseas internas y externas en las que no hay actividad de osteoblastos u osteoclastos.<sup>10, 11</sup> Son células elongadas y planas, con un núcleo en forma de huso y escasas organelas. Pueden expresar los marcadores osteoblásticos anteriormente citados como sialoproteína ósea, osteopontina, osteonectina y fosfatasa alcalina, así como el receptor de parathormona (PTH).<sup>4</sup>

Estas células permanecen sobre una porción muy delgada de osteoide constituyendo una capa protectora de la superficie ósea que juega un papel importante en la activación del remodelado óseo debido a que la resorción nunca ocurre en superficies recubiertas por osteoide u otra matriz ósea no mineralizada, debido a esto, es necesario eliminarla antes de que los osteoclastos entren en contacto directo con el tejido óseo mineralizado y comiencen la resorción. La eliminación de la capa superficial no mineralizada tiene lugar cuando las células de recubrimiento óseo se activan y secretan la enzima colagenasa, una vez degradado el osteoide de la superficie se retraen éstas células y dan paso a los osteoclastos.<sup>4, 11</sup>

### 3.3.6 Osteoclastos

Los osteoclastos son las células especializadas en la resorción del mineral óseo y de la matriz a través de la secreción coordinada de los iones de hidrógeno y enzimas proteolíticas.<sup>9</sup> Se originan a partir de células madre hematopoyéticas de la médula ósea denominadas "Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos y Macrófagos" (CFU-GM), precursoras de macrófagos y monocitos; dichas células alcanzan el hueso a través de la circulación, mediante un proceso regulado por los osteoblastos y se fusionan en células multinucleadas de 100 a 150  $\mu\text{m}$  de diámetro, que pueden llegar a tener hasta 50 núcleos posicionados en el citoplasma basal.

Un osteoclasto activo se encuentra en la superficie del hueso ocupando una cavidad poco profunda llamada laguna de Howship o compartimiento subosteoclástico, creada por su actividad secretora polarizada. El osteoclasto puede subdividirse en cuatro regiones morfológicamente identificables:

- 1) La zona basal, en la parte más alejada de las lagunas de Howship y que aloja la mayor parte de los organelos.
- 2) El borde de cepillo, que es la porción de la célula que participa de modo directo en la resorción del hueso y cuya identificación indica que el osteoclasto está participando activamente en la resorción ósea. Se ha demostrado que un osteoclasto puede tener más de una zona en borde de cepillo.
- 3) La zona clara, que rodea inmediatamente la periferia del borde de cepillo, contiene integrinas del tipo  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  (que reconocen el tripéptido RGD) y  $\alpha\text{2}\beta\text{1}$  (que se une al colágeno tipo I); además es rica en microfilamentos de actina; los cuales son esenciales para el reconocimiento y anclaje con la periferia ósea de la laguna de Howship. La membrana plasmática de esta región está aplicada de

modo tan estrecho al hueso que forma la zona de sellado del compartimiento subosteoclástico y lo aísla de la región circundante estableciendo un microambiente cuyo contenido puede modularse por las actividades celulares.

- 4) La zona vesicular, que consiste en numerosas vesículas endocíticas y exocíticas que transportan enzimas lisosómicas y metaloproteinasas al compartimiento subosteoclástico y productos de la degradación ósea a la célula. Se encuentra entre la zona basal y el borde de cepillo.<sup>1, 4, 9, 10</sup>

Los osteoclastos tienen diversos receptores regulatorios para el factor estimulante de osteoclastos, factor estimulante de colonias 1, osteoprotegerina (OPG), y calcitonina, entre otros.<sup>4, 9, 10</sup> Secretan ácidos generados por la anhidrasa carbónica II y enzimas proteolíticas como colagenasas, metaloproteinasas, catepsina K y glucuronidasa, que originan la resorción del hueso mediante la solubilización de la matriz orgánica y después la inorgánica;<sup>4, 9</sup> además contienen fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), que permite la desfosforilación de las proteínas.<sup>4</sup> (Véase Figura 4)

Los sustratos susceptibles a la proteólisis de la catepsina K incluyen colágeno óseo y osteonectina. La disolución de la fase mineral en el microambiente ácido expone fibrillas de colágeno para el ataque enzimático de las catepsinas B, E, K, y L, que degradan colágeno a pH ácido. Las metaloproteinasas gelatinasa A (MMP-2), gelatinasa B (MMP-9), estromelina (MMP-3) y colagenasa (MMP-1), han sido localizadas en los osteoclastos y se sabe que participan en la resorción ósea. La MMP-9 es capaz de digerir el colágeno tipo IV y V, así como despolimerizar fibrillas de colágeno atacando los NH<sub>2</sub> terminales de las moléculas de colágeno de tipo I.<sup>9</sup>



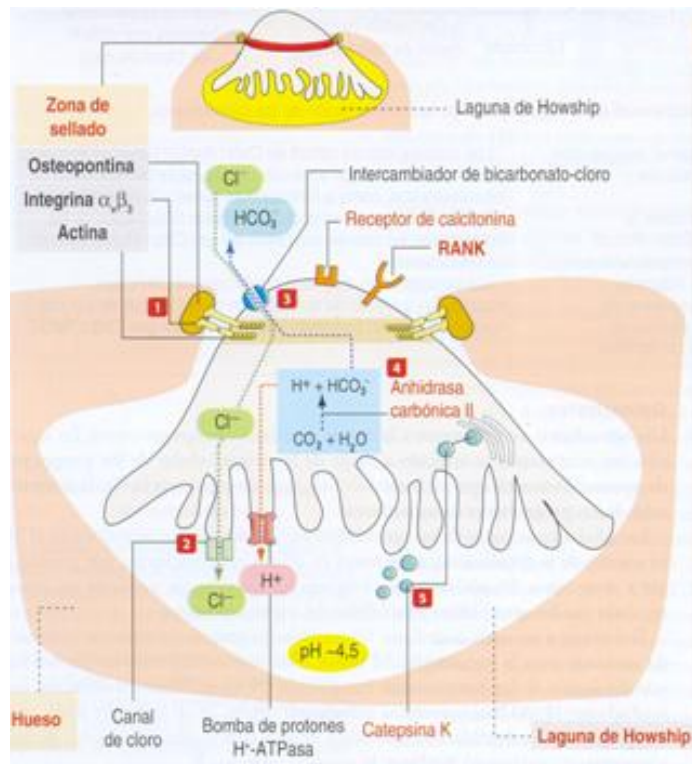


Figura 4. En esta imagen se observan los principales productos y receptores de los osteoclastos.<sup>d</sup>

### 3.3.6.1 Osteoclastogénesis

La osteoclastogénesis es regulada por tres moléculas fundamentales secretadas por los osteoblastos:

- 1) El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), que induce a los macrófagos a convertirse en precursores de osteoclastos y da lugar a la expresión del receptor para activar RANK.
- 2) El ligando del factor nuclear  $\kappa$  B (RANKL), también producido por las células estromales de la médula ósea, una citoquina transmembrana perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral que se une al receptor RANK presente en la superficie de los osteoclastos en

diferenciación. La unión de RANKL induce la trimerización de RANK y el reclutamiento de una molécula adaptadora, denominada TRAF6 (factor asociado al receptor de TNF6), que estimula una cascada de transmisión de señales para activar genes que culminan en la diferenciación e intensificación de la actividad osteoclástica, aumentando la resorción.<sup>1, 4, 10</sup>

- 3) La osteoprotegerina (OPG), también llamada Factor de Inhibición de la Osteoclastogénesis (OCIF) o TNFRSF11B, es una proteína soluble perteneciente a la familia del receptor del factor de necrosis tumoral cuya función principal es inhibición de la diferenciación de los osteoclastos a través de su elevada afinidad de unión por RANKL que impide la interacción entre RANK y RANKL; además suprime las capacidades de resorción ósea de los osteoclastos.<sup>1, 4, 5, 10</sup> (Véase Figura 5)

Los factores responsables de incrementar el número y actividad de los osteoclastos son la PTH, la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> y la IL-1. El contacto con la fase mineral, particularmente en contacto con la osteocalcina, desencadena la diferenciación terminal de los osteoclastos.<sup>1,9</sup>

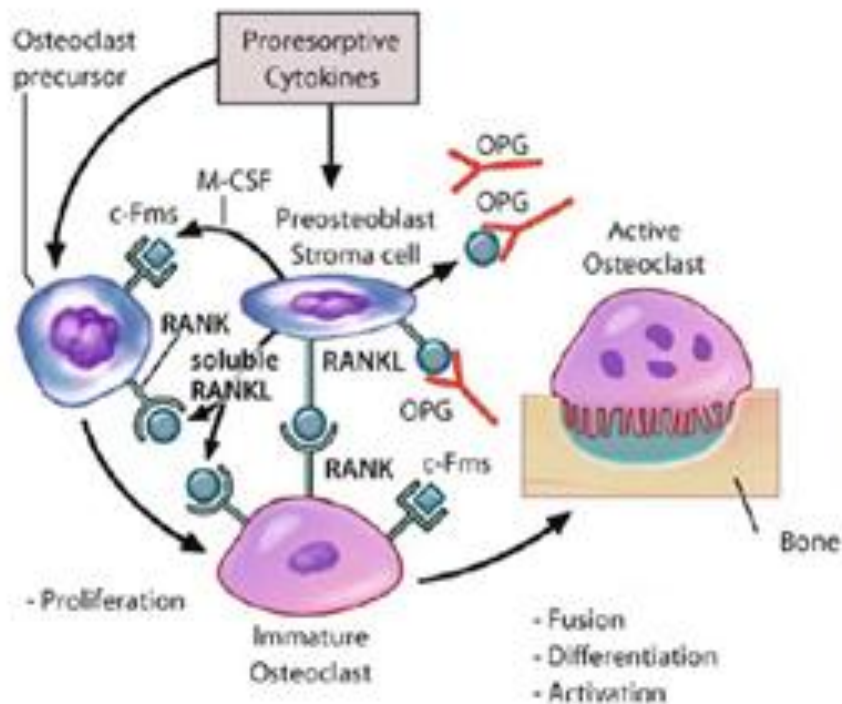


Figura 5. En esta imagen se muestra los mecanismos mediante los cuales los osteoblastos regulan la osteoclastogénesis.<sup>e</sup>

### 3.4 Fisiología del hueso

#### 3.4.1 Formación del tejido óseo

El hueso se desarrolla mediante la sustitución de un tejido conjuntivo preexistente. Los dos procesos de la osteogénesis observados en el embrión son: 1) formación de hueso intramembranoso, en el cual se deposita hueso directamente en el tejido conjuntivo primitivo o mesénquima, y 2) formación de hueso endocondral, en el cual el tejido óseo sustituye a un cartílago hialino preexistente. El mecanismo de depósito de matriz ósea y el hueso formado por cualquiera de los dos métodos es idéntico desde el punto de vista histológico.

### 3.4.1.1 Osificación intramembranosa

La mayor parte de los huesos planos se desarrollan mediante osificación intramembranosa. Las células mesenquimales se agregan sin un cartílago intermedio, se diferencian a osteoblastos y revisten la superficie con una red de espículas y trabéculas que se forman, la matriz ósea es depositada y seguida con rapidez por la calcificación a partir de iones  $\text{Ca}^{2+}$  transportado por los vasos sanguíneos, muchas trabéculas individuales aumentan de tamaño mediante crecimiento por aposición; al final se fusionan y los osteoblastos atrapados en sus matrices se convierten en osteocitos, las prolongaciones de estos osteocitos también quedan rodeadas por el hueso en formación y establecen un sistema de canaliculos. Esta región de osteogénesis inicial se conoce como el centro primario de osificación cuyas fibras de colágena están orientadas de manera aleatoria.

Aunque la formación de tejido óseo primario empiece como un proceso intersticial, posteriormente se vuelve un proceso aposicional, el depósito continuado de hueso en las superficies trabeculares determina la oclusión de los espacios intertrabeculares y se forma el hueso compacto.<sup>1</sup> En otras zonas no se produce el engrosamiento de las trabéculas y el tejido conjuntivo en sus intersticios se diferencia a tejido hematopoyético. La esponjosa primaria persiste en forma de hueso trabecular.<sup>1, 10</sup>

Las regiones de tejido mesenquimatoso que permanecen sin calcificar se diferencian en el periostio y endostio. En los huesos planos, el hueso esponjoso profundo al periostio y la capa perióstica de la dura madre se transforma en hueso compacto para crear las tablas interna y externa con el diploe entre ellas.<sup>10</sup>

### 3.4.1.2 Osificación endocondral

La mayoría de los huesos largos y cortos del cuerpo se desarrollan mediante una estructura de cartílago hialino que posteriormente se sustituye por hueso.<sup>1, 10</sup>

Las principales fases de este tipo de formación ósea son: 1) formación de un modelo miniatura de cartílago hialino; 2) crecimiento continuo del modelo que sirve como andamio estructural para el desarrollo del hueso, y 3) resorción final y sustitución por hueso.<sup>10</sup> Como sucede en la osificación intramembranosa, se forma un centro de osificación primaria, este centro deriva de la proliferación de condrocitos que han depositado una matriz extracelular que contiene colágeno tipo II, seguidos de su hipertrofia en el tercio medio de la diáfisis, entonces secretan factor de crecimiento endotelial vascular para inducir la aparición de nuevos vasos desde el pericondrio; posteriormente se produce la calcificación de la matriz con apoptosis de los condrocitos hipertróficos. Las células pericóndricas internas muestran su capacidad osteogénica y forman un delgado collarín perióstico de hueso alrededor del punto central de la diáfisis que más tarde se convierte en hueso compacto; además se forma un collarín perióstico por debajo del periostio mediante osificación intramembranosa que corresponde a hueso esponjoso. El cartílago de crecimiento epifisiario se localiza entre la metáfisis y la epífisis, el Indian hedgehog (Ihh) estimula la proliferación de los condrocitos en el cartílago de crecimiento e impide la hipertrofia de los condrocitos. Todo el cartílago epifisiario se sustituye por hueso, salvo la superficie articular.<sup>1</sup>

En pocos días tras la transformación del osteoide, se comienzan a precipitar sales de calcio sobre las superficies de las fibras colágenas, primero formando diminutos nidos que rápidamente se multiplican y crecen durante días o semanas para formar el producto final, los cristales de hidroxapatita.

Las sales de calcio que se depositan primero son compuestos amorfos (no cristalinos), después por un proceso de sustitución y adición de átomos o resorción y nueva precipitación, estas sales se convierten en cristales de hidroxiapatita; sin embargo, un pequeño porcentaje puede continuar permanentemente en forma amorfa. Se ha llegado a suponer que los osteoblastos secretan sobre el osteoide una sustancia para neutralizar un inhibidor que normalmente impide la cristalización de la hidroxiapatita y esto determina la precipitación.<sup>7</sup>

### 3.4.2 Remodelado óseo

El remodelado óseo consiste en la resorción del hueso y el depósito de nueva matriz ósea para sustituir el hueso recién formado y el antiguo, en este proceso participan los osteoclastos y los osteoblastos. Este fenómeno ocurre a lo largo de la vida y se lleva a cabo en pequeñas áreas de cortical o de la superficie trabecular, llamadas unidades básicas de remodelado óseo, con el objetivo de establecer una adaptación de su resistencia hacia las fuerzas a las que se somete, reparar lesiones microscópicas y mantener la homeostasia del calcio. En condiciones normales se sustituye la misma cantidad de hueso reabsorbido por idéntico volumen de hueso nuevo de forma que la masa ósea total permanece constante siendo un 5-15% del hueso total al año, del cual 4% es compacto y 20% es trabecular.<sup>1, 4, 6, 7</sup>

El hueso cortical y el esponjoso no se remodelan de la misma forma, probablemente porque los osteoblastos y las células osteoprogenitoras del hueso esponjoso se localizan en los límites de la médula ósea y, por tanto, están bajo la influencia parácrina de las células cercanas de la médula ósea. Los factores que estimulan estas células de la médula ósea incluyen interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral, factor estimulante de colonias 1, osteoprotegerina (OPG) y factor  $\beta$  de crecimiento transformante. En el

hueso compacto, éstas células se localizan en la capa celular de la médula ósea sometidas a la influencia parácrina y responden a factores sistémicos, como calcitonina y hormona paratiroidea.<sup>10</sup>

En la remodelación del hueso cortical se reabsorbe un sistema de Havers antiguo y en seguida se organiza otro nuevo en el sólo queda conducto de Havers original. El ciclo de remodelado comienza con el reclutamiento de precursores de osteoclastos por citoquinas, los osteoclastos maduros se adhieren a una zona de hueso y forman un túnel de resorción centrífuga de entre 0.2 a 1 milímetro de diámetro y varios milímetros de longitud mediante la secreción de  $H^+$  y enzimas proteolíticas (zona de corte), durante unas tres semanas; este proceso libera paulatinamente IGF-1 y TGF- $\beta$ , que se integran en el osteoide para reclutar y activar a los osteoblastos, células que rellena el espacio con matriz orgánica ósea en dirección centrípeta (zona de cierre) durante varios meses y cesa cuando el hueso comienza a invadir los vasos sanguíneos que irrigan el área.<sup>1, 7, 8, 10</sup> (Véase Figura 6). La inversión osteoblasto-osteoclasto se produce cuando la zona de corte termina de eliminar las laminillas más externas de la osteona, este proceso se denomina acoplamiento.<sup>1, 10</sup> Los restos de laminillas que rodean a la zona de corte se convierten en laminillas intersticiales y los osteocitos quedan en lagunas dentro de la matriz ósea calcificada. Un marcador de la zona de inversión es la línea de cementación, que representa el límite de las laminillas de hueso recién formado, además de que actúan neutralizando microfracturas en la osteona que posteriormente se pueden reparar mediante un proceso de remodelación osteoblasto-osteoclasto.

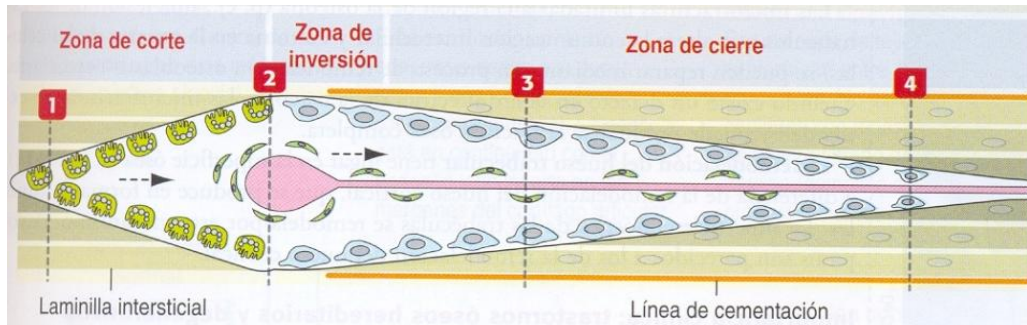


Figura 6. En esta imagen se muestra, a través de un corte longitudinal, el proceso de remodelación del hueso compacto.<sup>f</sup>

La remodelación del hueso trabecular tiene lugar en la superficie ósea y se produce en forma de túneles. La superficie endóstica de las trabéculas se remodela por este medio, cuyos pasos son parecidos a los de la remodelación del hueso cortical.<sup>1</sup> (Véase Figura 7)

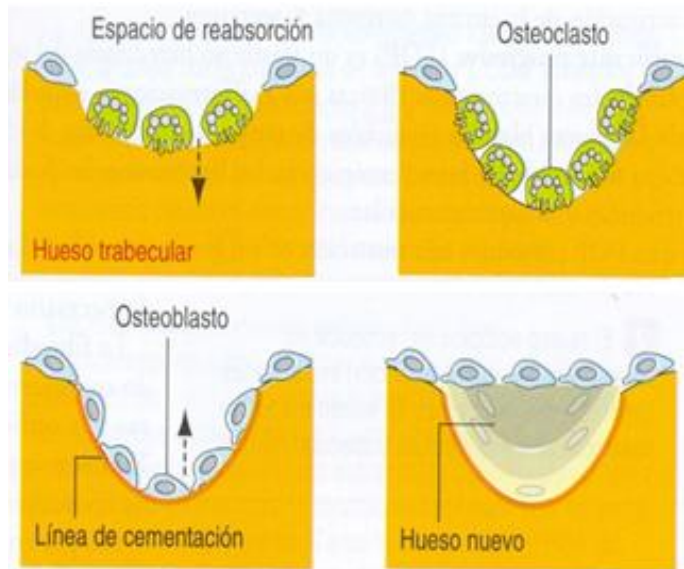


Figura 7. En esta imagen se describe el proceso de remodelación del hueso trabecular.<sup>9</sup>



Otras citoquinas involucradas en el remodelado óseo, además de IGF-1 y TGF- $\beta$ , son la proteína morfógena ósea-2, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor estimulante de colonias de macrófagos, diversas interleucinas y dos factores recién descubiertos e implicados en la interacción osteoblasto-osteoclasto.<sup>8</sup>

### 3.5 Situaciones clínicas más frecuentes que ocasionan trastornos a la estructura ósea

Entre estas situaciones se incluye la osteoporosis, la enfermedad de Paget, el cáncer asociado a enfermedades de los huesos, y ciertas condiciones inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide y la periodontitis. El conocimiento de la osteoclastogénesis y el mecanismo de acción de los osteoclastos, ha revelado numerosas estrategias para inhibir la resorción ósea; sin embargo, sólo unos pocos pueden ser utilizados terapéuticamente.<sup>9</sup>

#### 3.5.1 Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por un aumento de la porosidad del esqueleto secundaria a la pérdida de la masa o de la densidad ósea con preservación de la proporción normal entre la matriz orgánica (en su mayor parte proteínas) y mineral;<sup>6, 12</sup> éste exceso de pérdida ósea puede ser resultado del aumento en la actividad osteoclástica, del descenso en la actividad osteoblástica o ambas a la vez.<sup>16</sup> Dos términos relacionados con osteoporosis son osteopenia y osteomalacia; la osteopenia es la masa ósea disminuida y abarca tanto osteoporosis, como osteomalacia (mineralización disminuida, frecuentemente por deficiencia de vitamina D). La OMS ha sugerido que existe osteoporosis cuando la densidad ósea disminuye 2.5 desviaciones estándar o más por debajo de la media para adultos jóvenes sanos de la misma raza o género;<sup>6</sup> se asocia con un aumento de la fragilidad

del hueso y una mayor propensión a las fracturas, suele producirse en áreas con gran cantidad de hueso esponjoso, por lo tanto, son más notorias en la columna y el cuello femoral. Puede estar confinado a una región o a un hueso determinado, o afectar a la totalidad del esqueleto como manifestación de una osteopatía metabólica.<sup>12</sup>

La osteoporosis generalizada puede ser primaria o secundaria a una amplia gama de afecciones (trastornos endócrinos, trastornos de desarrollo, trastornos digestivos, neoplasias, farmacología, sedentarismo, etc.). La osteoporosis primaria puede dividirse en tres tipos: idiopática (niños y adultos jóvenes), posmenopáusica e involucional o senil, siendo las últimas dos las más frecuentes y que pueden coexistir. La osteoporosis posmenopáusica, término utilizado en el género femenino, también puede ocurrir en los varones por a una declinación de la testosterona sérica, esta disminución hormonal parece aumentar la secreción de citocinas de reclutamiento de osteoclastos (especialmente IL-1 y TNF) y disminuir la secreción de algunas otras que promueven la actividad osteoblástica.<sup>6, 12</sup> La osteoporosis involucional ocurre en individuos de edad avanzada, y se debe a la declinación del número de osteoblastos con la edad.<sup>6</sup>

La interferencia en el proceso de regulación normal de las relaciones entre el RANK, su ligando y la OPG, probablemente es uno de los contribuyentes principales en la patogenia de la osteoporosis. Independientemente de las influencias aferentes, la vía común final en la osteoporosis implica un desequilibrio en la formación ósea por los osteoblastos, la resorción ósea por los osteoclastos y la regulación de la activación de los osteoclastos por los osteoblastos y las células estromales.<sup>12</sup> Los cambios microscópicos más notables son el adelgazamiento de las trabéculas, situación que afecta la conectividad del hueso esponjoso, así como la creación de un hueso más poroso por el ensanchamiento de los canales de Havers.<sup>12, 16</sup> El descenso en

la aposición de hueso nuevo en la superficie perióstica y el aumento en la resorción endocortical del hueso, disminuyen la fortaleza biomecánica de los huesos largos.<sup>16</sup>

Cuando ocurre resorción ósea hay producción aumentada de productos de enlace cruzado de colágeno, entre ellos se incluye N-telopéptido, desoxipiridinola y telopéptico C. Asimismo, en algunos casos de osteoporosis ocurre formación aumentada de huesos; la fosfatasa alcalina ósea y la osteocalcina son marcadores de este efecto.<sup>6</sup>

### 3.5.2 Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget es un trastorno óseo que se debe a una hiperactividad en la resorción ósea osteoclástica seguida por la formación de hueso nuevo desorganizado más susceptible a deformidades y fracturas. Las evidencias apoyan causas genéticas y víricas; entre los genes cuya ausencia o mutación causan esta enfermedad se incluyen el gen TNFRSF11B (que codifica para osteoprotegerina), SQSTM1 (que interviene en las señales que envía NF- $\kappa$ B y regula la diferenciación osteoclástica) y un gen en el cromosoma 18q21-22 (que codifica el activador de RANK).<sup>16</sup> Las causas víricas se apoyan en hallazgos que incluyen: presencia de inclusiones citoplásmicas nucleares que semejan a los paramixovirus y mRNA vírico en los osteoclastos pagéticos, los cuales pueden inducir la secreción de IL-1 desde las células infectadas y de esta manera activar a los osteoclastos.<sup>12,16</sup>

Se identifican tres fases: 1) la fase osteolítica, en la cual existe una resorción ósea acelerada por numerosos osteoclastos anormalmente grandes y una notable hipervascularización; 2) la fase mixta, donde la formación y resorción son muy activas, el hueso es exuberante y se encuentra dispuesto al azar, al mismo tiempo el tejido conjuntivo fibroso puede reemplazar a la médula ósea

normal y 3) la fase osteoclerótica, cuando la resorción de hueso declina y lleva a la formación de un hueso duro, denso, laminar y menos vascular, denominado pagético o de mosaico.<sup>12, 16</sup> Este trastorno puede iniciar como una lesión solitaria (monostótica: tibia, ilion, fémur, cráneo, vértebra y húmero) o en localizaciones múltiples en el esqueleto (poliostótica: pelvis, columna y cráneo).<sup>12</sup>

La principal anormalidad es el mayor número y actividad de los osteoclastos y entre sus causas se enumera que: 1) los precursores osteoclasticos son hipersensibles a la vitamina D, 2) los osteoclastos tienen una respuesta excesiva a RANKL, 3) las células del estroma medular de lesiones pagéticas muestran una mayor expresión de RANKL, 4) el reclutamiento de los osteoclastos está potenciado por la IL-6, 5) la expresión del protooncogén *c-fos*, que favorece la actividad osteoclastica se encuentra aumentada y 6) hay una sobreexpresión del oncogén antiapoptótico *Bcl-2*. Múltiples osteoblastos son reclutados en los sitios de resorción activa y producen gran cantidad de matriz de hueso nuevo; por lo tanto, el recambio óseo es alto y la masa ósea es normal o está aumentada.<sup>16</sup>

La mayor vascularidad ósea, las lesiones líticas en expansión, las fracturas, el combamiento u otras deformidades pueden causar dolor en las zonas afectadas, parálisis de pares craneales, hipoacusia, compresión del tallo encefálico, crecimiento asimétrico, platibasia y un mayor tamaño de cabeza.<sup>12, 13, 16</sup> Este trastorno no suele producirse hasta la madurez, pero a partir de dicha edad aumenta progresivamente de frecuencia y en el 1% de los pacientes se puede desarrollar un sarcoma.<sup>12, 13</sup>

### 3.5.3 Fibrodisplasia osificante progresiva

La fibrodisplasia osificante progresiva (miositis osificante progresiva) es un trastorno que se transmite de forma autosómica dominante por la mutación R206H en el gen ACVR1; induce la activación de la diferenciación de proteína morfogenética en el hueso; la mayoría de los pacientes presentan deformidades congénitas de las manos y los pies. Inicialmente se presentan edemas localizados y dolorosos con infiltrado linfocítico en fascias, tendones, ligamentos y el tejido conjuntivo situado dentro de los músculos voluntarios; estos pueden remitir en forma espontánea o progresar hacia una formación de cartílago y finalmente su mineralización, teniendo como consecuencia severas restricciones de los movimientos.<sup>14, 16</sup>

Las complicaciones más frecuentes son hipoacusia por fusión de los huesecillos del oído interno, escoliosis severa y enfermedad pulmonar restrictiva por compromiso de la caja torácica,<sup>14</sup> también se puede manifestar mandíbula congelada, tras la inyección de anestésicos locales. No se recomienda la resección quirúrgica del tejido formado ya que el trauma puede provocar un aumento en la formación ósea.<sup>16</sup>

Su evolución comienza en promedio a los 5 años de vida y la mayoría de los pacientes se encuentran confinados a una silla de ruedas entre la segunda y tercera década de vida.<sup>14</sup> La mortalidad suele relacionarse con la neumopatía restrictiva causada por una incapacidad del tórax para distenderse.<sup>16</sup>

### 3.5.4 Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es una proliferación clonal maligna de células plasmáticas en la médula ósea, se asocia con múltiples lesiones líticas a lo largo de todo el esqueleto por la secreción de IL-1  $\beta$ , IL-6 y factor de necrosis tumoral que estimulan la formación de RANKL; acarrear a un incremento de la resorción ósea y complicaciones como la hipercalcemia secundaria al cáncer.<sup>12, 16, 17</sup> Aparece con mayor frecuencia en individuos que estuvieron expuestos a radiación nuclear y a los derivados del petróleo, granjeros, madereros y curtidores. Se han detectado diversas alteraciones cromosómicas como la sobreexpresión de los genes *myc* o *ras* y mutaciones en p53 y Rb-1; se ha descrito que la transformación neoplásica puede ocurrir durante la diferenciación de las células B.<sup>16</sup> Las células plasmáticas neoplásicas secretan moléculas de inmunoglobulinas completas y cadenas ligeras libres, además producen un componente M y proteínas de Bence Jones.<sup>12</sup>

El síntoma más frecuente es dolor óseo por la infiltración de células neoplásicas, infecciones bacterianas recurrentes, fracturas, anemia (normocítica y normocrómica, relacionada con la sustitución de los elementos de la médula ósea), trastornos de la coagulación e insuficiencia renal; puede presentarse síndrome de hiperviscosidad e infiltración de los nervios periféricos y tejidos blandos por la sustancia amiloide que provoca síndrome de túnel del carpo y otras mononeuropatías y polineuropatías sensitivomotoras.<sup>12, 16, 17</sup> El pico de incidencia de edad está entre los 50 y 60 años y tiene una mediana supervivencia de 4 a 5 años.<sup>12</sup>

### 3.5.5 Metástasis óseas

El cáncer es un proceso en el cual las células se alteran, pierden sus características y desarrollan un nuevo comportamiento acompañado de cambios de apariencia celular, de membrana y crecimiento; luego de su progresión primaria, estas células pueden migrar a otro sitio anatómico que le provee el ambiente necesario de vascularización, oxígeno y alimento, situaciones que le permite camuflar su acción para desencadenar el rápido crecimiento del cáncer., esto se conoce como metástasis.<sup>15</sup> El hueso es el segundo sitio anatómico donde se desarrolla el cáncer, el 90% o más de los pacientes con cáncer avanzado desarrollan lesiones esqueléticas; más del 75% de las metástasis esqueléticas se originan en neoplasias de la próstata, las mamas, los riñones y los pulmones. En los niños las fuentes más frecuentes de metástasis óseas son los neuroblastomas, el tumor de Wilms, el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing y el rhabdomyosarcoma.<sup>12, 13, 15</sup>

La diseminación de las células hacia el tejido óseo se lleva a cabo por contigüidad, diseminación linfática o hematogena y siembra intraespinal;<sup>12, 16</sup> estas células se adhieren principalmente mediante moléculas de adhesión y agentes quimiotácticos que las retienen en los sitios de vascularización del hueso durante la fase de resorción y formación, el microambiente del hueso contribuye a la metástasis a través de la liberación y activación de factores que permiten el crecimiento tumoral.<sup>15</sup>

Dos mecanismos de metástasis se presentan en el hueso, el primero es la osteolisis, en donde las células del tumor tienen la habilidad de secretar sustancias como prostaglandinas, interleucinas y PTHrP, que estimula en los osteoblastos la liberación excesiva del RANKL y la disminución de OPG;<sup>12, 15,</sup><sup>16</sup> gracias a la liberación del RANKL se inicia el proceso de diferenciación y maduración de los osteoclastos y se libera factor de crecimiento tumoral  $\beta$

que activa la mitosis de las células cancerígenas.<sup>15</sup> El otro gran mecanismo es la osteoclerosis, a través de la estimulación de la formación osteoblástica exagerada y el depósito desmedido de matriz, lo que genera huesos de gran masa con posibilidades de fractura y falta de irrigación sanguínea por compresión; se cree que es un efecto combinado de hormonas parácrinas que aún no está bien determinado, estas hormonas activan la diferenciación de células del tumor, el cual libera TGF, IGF, proteínas morfogénicas óseas (BMP), entre otras.<sup>12, 15, 16</sup> La mayoría de las metástasis inducen una reacción mixta.<sup>12</sup>

Las metástasis pueden ser asintomáticas o se puede presentar dolor, inflamación, manifestaciones de atrapamiento de raíces nerviosas o de compresión de la médula espinal, fracturas patológicas o mieloptisis. En los casos de destrucción ósea pueden verse síntomas de hipercalcemia.<sup>16</sup>

### 3.5.6 Osteogénesis imperfecta

La osteogénesis imperfecta es un grupo de trastornos genéticos hereditarios del tejido conectivo debido a una síntesis defectuosa de colágeno tipo 1 por mutaciones génicas en las secuencias de las cadenas  $\alpha 1$  localizada en el cromosoma 17 y  $\alpha 2$  localizado en el cromosoma 7, se caracteriza por reducción generalizada de la masa ósea (osteopenia), fragilidad ósea y fracturas.<sup>12, 16, 18</sup>

Cualquier defecto primario en una cadena del colágeno tiende a desorganizar la totalidad de la estructura, dando lugar a su degradación prematura.<sup>12</sup> Las mutaciones génicas pueden ejercer sus efectos a través de alguno de tres mecanismos: 1) el suicidio de procolágena a través de la presencia de una cadena pro $\alpha$  anormal en una molécula de procolágena que contiene dos cadenas pro $\alpha$  normales, que impide el plegamiento de la proteína hasta



adquirir su conformación helicoidal triple; 2) la formación de fibrillas delgadas e irregulares por la interferencia con la división del N-propéptido de la proteína; o 3) el ensamble de fibrillas de colágena con ramificaciones anormales, o demasiado gruesas y cortas, por la sustitución de la glicina por un aminoácido más voluminoso.<sup>16</sup> La mayor parte de los trastornos se manifiestan de manera autosómica dominante.<sup>12</sup>

Se asocia con escleróticas azules que se atribuyen a una disminución en el contenido de colágeno en la esclerótica que provoca una transparencia relativa que permite visualizar las coroides subyacentes, anomalías en la dentina, hipoacusia, deformidad de los hueso largos y la columna vertebral, hiperextensibilidad, luxación articular, retraso del desarrollo motor y talla baja.<sup>12, 16, 18</sup>

La clasificación más frecuente de la OI fue creada por Silience.<sup>16</sup> El tipo I es la variedad más leve, la fragilidad de los huesos puede o no limitar la actividad física; se puede mostrar existencia de pequeños islotes de osificación irregular en las radiografías de cráneo y la mayoría de los pacientes tienen escleróticas azules, pérdida de la audición, deformidades de los dientes por defecto de la dentina, macrocefalia y cara triangular, se tiene una esperanza de vida normal con una propensión a las fracturas ligeramente superior durante la infancia.

El tipo II es letal e invariablemente mortal debido a que los huesos y otros tejidos conjuntivos son tan frágiles que se pueden producir lesiones durante la vida intrauterina o en el parto, a menudo se observa osificación incompleta de muchos huesos, también se pueden identificar fracturas costales o costillas arrosariadas y huesos largos aplastados.<sup>12, 16, 18</sup>

Los tipos III y IV son intermedios entre los tipos I y II; difieren del tipo I en ser más graves y no mostrar escleróticas azules, el tipo III tiende a ser más grave con la edad y presenta deformidad progresiva de miembros, por lo que los pacientes no desarrollan marcha. Presentan cifoescoliosis, macrocefalia, dentinogénesis imperfecta e hipoacusia, algunos pacientes presentan síntomas neurológicos progresivos secundarios a compresión basilar e hidrocefalia comunicante.

La OI tipo V se reconoce por la presencia de luxación de la cabeza radial y formación de un callo hiperplásico, se observa una tendencia moderada a la fractura de huesos largos y vértebras, las escleróticas son normales.<sup>16, 18</sup>

La OI tipo VI muestra fracturas entre los 4 y los 18 meses de vida, escleróticas normales o azul claro, hay fracturas de vértebras;<sup>16</sup> y en pacientes tipo VII se observan rizomelia y coxa vara.<sup>16</sup>

## 4. Bifosfonatos

Los bifosfonatos se sintetizaron por primera vez en el siglo XIX, pero se han utilizado para tratar los trastornos metabólicos del calcio desde 1969. Primero fueron utilizados en la industria como inhibidores de la corrosión y agentes complejantes; su uso como ablandadores de agua se basaba en su capacidad para actuar como agentes secuestrantes de calcio y para inhibir la precipitación de carbonato de calcio.<sup>19</sup> Se tiene conocimiento de que también han sido utilizados en pastas dentales como agentes antiplaca y en pruebas diagnósticas como transporte de sustancias de contraste.<sup>42</sup>

El descubrimiento de sus efectos biológicos tiene su origen en los estudios de Neuman y Fleisch sobre mecanismos de calcificación y el papel del pirofosfato que es un subproducto de muchas reacciones en el cuerpo. Su observación clave era que los fluidos corporales se encontraban supersaturados de fosfato de calcio y la presencia de colágeno podría actuar como un agente de nucleación para la deposición de cristales de hidroxiapatita; se razonó que debido a esto, todos los tejidos deberían calcificarse si no fuera por la presencia de inhibidores y se postuló que el pirofosfato y compuestos de su tipo podrían ser reguladores naturales de la calcificación en condiciones fisiológicas. La principal enzima implicada en la eliminación del pirofosfato es la fosfatasa alcalina que también se encuentra en las superficies celulares y su distribución en los tejidos está limitada particularmente al hígado, el cartílago y el hueso.

Las posibilidades terapéuticas abiertas por este trabajo se condujeron hacia determinar si se podría utilizar pirofosfato o polifosfatos para inhibir la calcificación anormal; experimentalmente, los intentos de aprovechar estos conceptos para inhibir la calcificación ectópica en los vasos sanguíneos, la piel y los riñones fueron exitosos sólo cuando los compuestos se inyectaron,

pero cuando se administraron por vía oral eran inactivos debido a la hidrólisis en el tracto gastrointestinal. Durante la búsqueda de análogos más estables se llegó a los bifosfonatos, los cuales tenían una alta afinidad por el mineral óseo y eran capaces de evitar la formación y agregación de los cristales de fosfato de calcio.

Tal vez el paso más importante para el futuro de los bifosfonatos se produjo cuando se demostró que también tenían la propiedad de inhibir la disolución de los cristales de hidroxiapatita, lo cual llevó a estudios para determinar si también podría inhibir la resorción ósea.<sup>19</sup>

#### 4.1 Definición

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato en cuya estructura ha sido reemplazado el átomo oxígeno que une los dos fosfatos, por un átomo de carbono que evita su metabolización por acción de las fosfatasas alcalinas circulantes y tisulares. (Véase Figura 8) El dominio P-C-P tiene fuerte afinidad por los iones  $\text{Ca}^{2+}$  de la hidroxiapatita y es requerido para la actividad antirresortiva mediada por células.<sup>20, 21, 24</sup>

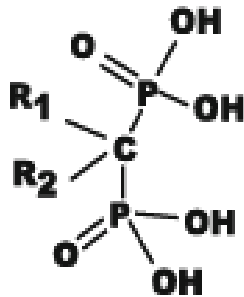


Figura 8. En esta imagen se representa la estructura de los bifosfonatos.<sup>h</sup>

Al átomo de carbono se unen covalentemente dos cadenas variables llamadas R1 y R2, mediante las cuales se diferencian los bifosfonatos entre sí; la cadena lateral R1 contiene sustituyentes tales como hidroxilo o amino que determinan la unión e interacción con la matriz ósea y la cadena R2 le confiere a cada bifosfonato sus propiedades, características y potencia antirresortiva relacionada con la capacidad de afectar la actividad bioquímica de los osteoclastos; además se cree que estas cadenas pueden estar involucradas con los efectos secundarios.<sup>20, 21, 24, 25</sup>

## 4.2 Clasificación

Los bifosfonatos son divididos en: simples, que se denominan de primera generación, y complejos, que tienen largas cadenas laterales y se designan de segunda y tercera generación.<sup>20, 23</sup> También pueden ser clasificados basados en la presencia o ausencia de nitrógeno en la cadena R2, la cual se relaciona con una diferencia en su mecanismo de acción aunque ambas clases son capaces de inducir la apoptosis celular.<sup>23, 25</sup> (Véase Figura 9)

Bifosfonatos sin sustitución de nitrógeno	Aminobifosfonatos	Aminobifosfonatos con sustitución del átomo de nitrógeno	Bifosfonatos con heterociclos básicos que contienen nitrógeno
Etidronato Clodronato Tiludronato	Pamidronato Alendronato Neridronato	Opaldronato Ibandronato	Risedronato- anillo de piridina Zoledronato- anillo de imidazol

Figura 9. Clasificación de los bifosfonatos por su presencia o ausencia de nitrógeno.<sup>1</sup>

### 4.3 Mecanismo de acción

#### 4.3.1 Efecto sobre el tejido mineralizado

Los primeros estudios con bifosfonatos demostraron que tienen múltiples efectos en la hidroxiapatita: inhiben la precipitación de fosfato de calcio en solución, retardan la transformación de la hidroxiapatita amorfa a cristalina e inhiben la disolución del cristal.

A través de los años y diversos estudios, fue ampliamente aceptada la conclusión de que la unión a la hidroxiapatita se determina por el dominio P-C-P con una contribución añadida por la cadena R1, lo que sugiere que la unión a hidroxiapatita es esencialmente la misma para todos los bifosfonatos con una configuración similar. Se ha establecido que cuando en la cadena R1 se incluye OH o NH<sub>2</sub>, en lugar de ser H, mejora la unión a hidroxiapatita y que la presencia de nitrógeno en el grupo alquilo o anillo heterocíclico en la cadena lateral R2 puede conducir a un aumento significativo de vinculación a la hidroxiapatita. Además, se ha demostrado que bastan pequeños cambios en la estructura química de los bifosfonatos para que ocurran cambios sustanciales en la forma tridimensional y la orientación atómica de la molécula, por lo tanto, se postula que la configuración tridimensional de un bifosfonato que contiene nitrógeno y la orientación de éste puede jugar un papel importante en la afinidad de unión mineral. Esto ha llevado al concepto de que algunos bifosfonatos nitrogenados pueden formar enlaces de hidrógeno en dos sitios de la superficie de hidroxiapatita y requieren cierta angulación para una unión óptima, que a su vez puede tener una influencia sobre la potencia farmacológica y los efectos clínicos de los diferentes bifosfonatos. (Véase Figura 10)

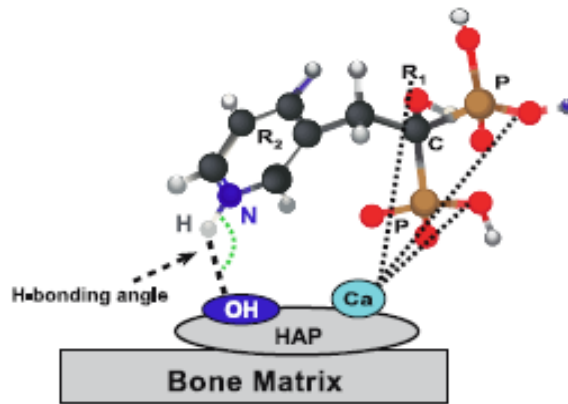


Figura 10. En esta imagen se observan los posibles sitios clave de unión de los bifosfonatos a la hidroxiapatita.<sup>1</sup>

Estudios a través de la isoterma de adsorción de Langmuir han predicho que la condensación de los bifosfonatos a la superficie ósea se lleva a cabo mediante cantidades crecientes del compuesto en solución que se unen a sitios específicos en la hidroxiapatita hasta llegar a un nivel de saturación que refleja la capacidad de los cristales para adsorber un bifosfonato determinado en su superficie.

Se ha demostrado que los bifosfonatos presentan diferentes cargas eléctricas, se espera que el nitrógeno en la cadena lateral R2 confiera una carga en la superficie del mineral cuando se unen a la hidroxiapatita, esto crea un cambio en el potencial zeta que puede tener múltiples consecuencias como: efectos sobre la unión adicional de moléculas a mayor carga positiva, para aumentar la cantidad total que se puede unir a la superficie del hueso o viceversa cuando es menor esta carga; además influye en la distribución celular y esquelética, y en las interacciones con los iones cargados y constituyentes de la matriz tales como la osteocalcina, osteonectina, sialoproteínas óseas y proteoglicanos. Por lo tanto, el potencial zeta puede ser una propiedad independiente que no se correlaciona directamente con la afinidad, sino más bien influye en la capacidad de unión.<sup>24</sup>

#### 4.3.2 Efecto sobre las células óseas

Se han estudiado los mecanismos de acción de los bifosfonatos a través de varias rutas sugeridas, estas incluyen: el bloqueo de la osteogénesis, la inducción de la apoptosis de osteoclastos y la inhibición de su actividad.<sup>21</sup>

Los bifosfonatos no nitrogenados interrumpen la vía metabólica de ATP en los osteoclastos y los conducen a la apoptosis.<sup>25</sup> Estos compuestos pueden acomodarse en el sitio activo del pirofosfato inorgánico en la aminoacil-ARNt-sintetasa para ser condensados con el AMP y formar análogos tóxicos de ATP. Estos se acumulan en altas concentraciones en el citosol de los osteoclastos y macrófagos que, debido a su naturaleza no hidrolizable, probablemente inhiben numerosas enzimas metabólicas intracelulares, lo cual tiene efectos perjudiciales sobre la función celular y la inducción de la apoptosis.<sup>27, 39</sup> Una de las vías moleculares por las cuales estos metabolitos pueden causar apoptosis de osteoclastos parece implicar la adenin-nucleótido translocasa (ANT), componente del poro de permeabilidad mitocondrial, que al ser inhibido previene la translocación de ATP a través de la membrana mitocondrial interna de los osteoclastos, causando la hiperpolarización inicial de esta, seguida por la descomposición del potencial de membrana mitocondrial; estos procesos provocan la transición de la permeabilidad, la activación de la caspasa-3 y la posterior escisión mediada por caspasa de Mst-1, una quinasa que promueve la apoptosis. Con estos estudios se comprueba que el efecto citotóxico de los bifosfonatos simples sobre los osteoclastos ocurre cuando son metabolizados, lo cual inhibe la resorción ósea y su apoptosis. (Véase Figura 11)



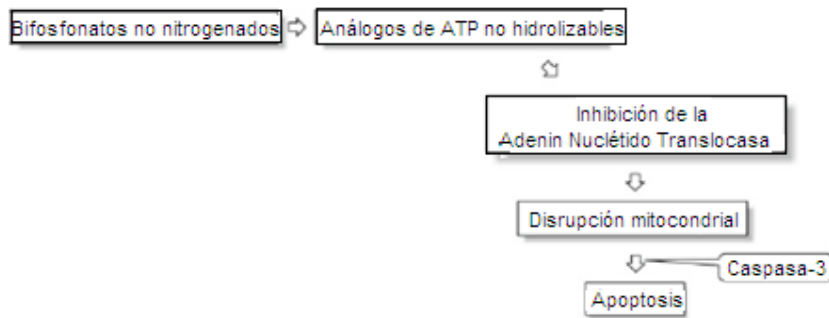


Figura 11. En este esquema se resume el mecanismo de acción de los bifosfonatos no nitrogenados.<sup>k</sup>

Recientemente, se ha demostrado que RANKL y TNF $\alpha$  también puede rescatar a los osteoclastos de los efectos inductores de la apoptosis por los bifosfonatos, esto puede explicar por qué no han sido tan eficaces como se esperaba en algunos modelos inflamatorios de la pérdida ósea en los que hay altos niveles de RANKL y TNF $\alpha$ .<sup>27</sup>

A diferencia de los bifosfonatos simples, los bifosfonatos nitrogenados no se metabolizan; su mecanismo de acción está dirigido hacia la biosíntesis del colesterol mediante la inhibición de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa de la ruta del mevalonato a través del sitio de unión del difosfato de geranilo que es requerido para la prenilación de las proteínas de unión de GTP tales como ras, rho, rac, rab y Cdc42;<sup>6, 21, 25, 27, 32</sup> estas proteínas tienen influencia sobre la estructura del citoesqueleto de actina,<sup>21</sup> en la formación de las zonas de sellado, el desarrollo de los bordes en forma de cepillo y el transporte vesicular en los sitios de resorción de osteoclástica,<sup>32</sup> su ausencia provoca una disminución de su capacidad para inducir la resorción ósea y se estimula la apoptosis de los osteoclastos.<sup>6, 21, 25, 27</sup> (Véase Figura 12) En conclusión se considera que los bifosfonatos nitrogenados inhiben la resorción ósea principalmente a través de la alteración de la dinámica de ensamble del citoesqueleto de actina mediante la proteína G.<sup>21</sup>

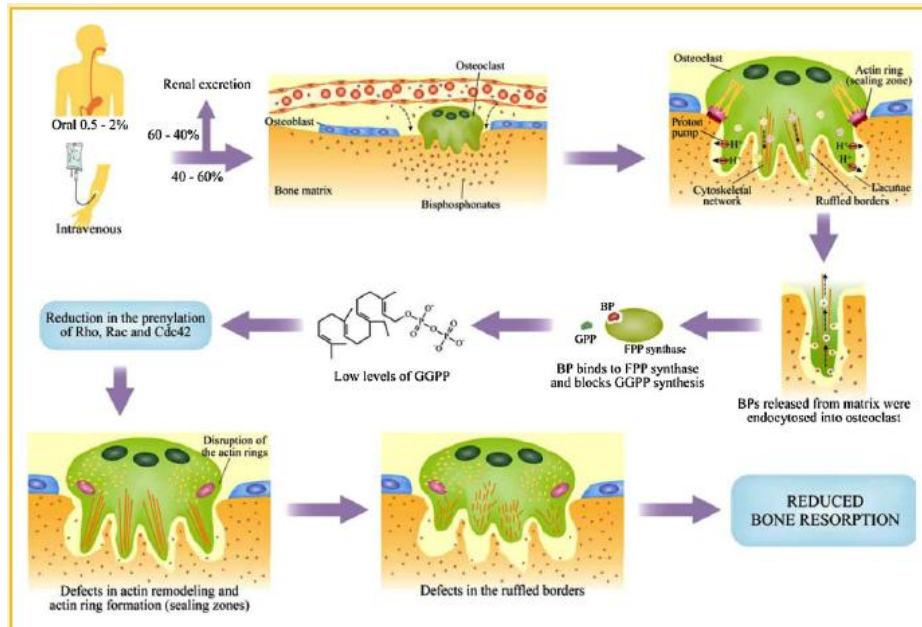


Figura 12. En este esquema se explican los procesos de absorción, distribución y función antirresortiva de los bifosfonatos nitrogenados.<sup>1</sup>

Los estudios y reportes basados en las células han mostrado que los bifosfonatos pueden bloquear la osteoclastogénesis al disminuir la expresión de RANKL y M-CSF, e incrementar la expresión de OPG, sintetizados por los osteoblastos. Se podría asegurar que debido a este mecanismo habría una disminución en el número de osteoclastos maduros en la superficie ósea; sin embargo, son carentes las evidencias que lo apoyen, esto puede deberse al hecho de que los osteoblastos acumulan una muy pequeña cantidad de la sustancia y por tanto se puede afirmar que no es la ruta principal por la que los bifosfonatos previenen la pérdida ósea.

Algunos estudios han mostrado un incremento de osteoclastos proporcional a dosis acumulativas, el 27% de estas células se veían más grandes y tenían más núcleos; 20-37% eran apoptóticas y se desprendían de la superficie ósea. Para explicar este incremento en el número de células se ha propuesto que durante la resorción ósea la ingestión de productos metabolizados de la matriz y en especial el  $\text{Ca}^{2+}$  son los responsables de la inducción de la

apoptosis, al estar presentes los bifosfonatos su actividad de resorción se suprime y menos material tóxico se absorbe con lo cual podrían tener la oportunidad de sobrevivir más tiempo. Otra teoría también propuesta describe que al introducirse los bifosfonatos nitrogenados en los osteoclastos, su actividad de resorción se inhibe y la acidificación se detiene, lo cual conduce al detrimento de la ingestión del medicamento y a la sobrevivencia celular.<sup>21</sup>

#### 4.3.3 Efecto en la formación ósea

Además de los estudios dedicados al reconocimiento de la actividad de los bifosfonatos en los osteoclastos y la resorción ósea, también existen reportes que sugieren que estos compuestos tienen influencia en la prolongación de la vida útil de los osteoblastos y osteocitos.<sup>21,29</sup> Este efecto se ejerce a través de la activación de una vía de transducción de señales en las células osteoblásticas estrictamente dependiente de la expresión de Conexina 43 (Cx43) y la activación de las quinasas citosólicas dependientes de señales extracelulares (ERKs).<sup>29</sup>

Las conexinas son proteínas transmembrana que poseen varios sitios de fosforilación que desempeñan un papel regulador importante en las funciones relacionadas con la formación de canales de unión y otras funciones biológicas que incluyen el crecimiento, la protección ante los eventos que inducen la apoptosis y el estrés celular.<sup>31</sup> Por otra parte, las ERKs son enzimas pertenecientes a las MAP-quinasas (Mitogen-Activated Protein Kinases) ricas en treonina y serina, inducidas por factores de crecimiento como FGF (factor de crecimiento fibroblástico) que promueven la actividad y la supervivencia de los osteoblastos y osteocitos, así como la apoptosis de los osteoclastos. En condiciones normales su activación es inducida por los estrógenos.<sup>28, 30</sup>

Se ha planteado la posibilidad de que la interacción de los bifosfonatos, directa o indirectamente con Cx43, resulte en la apertura de hemicanales y de esta manera se inicie la señalización de la supervivencia intracelular a través de la activación de las ERKs por medio de la activación de la kinasa citoplasmática p90<sup>RSK</sup>.<sup>28</sup> (Véase Figura 13)

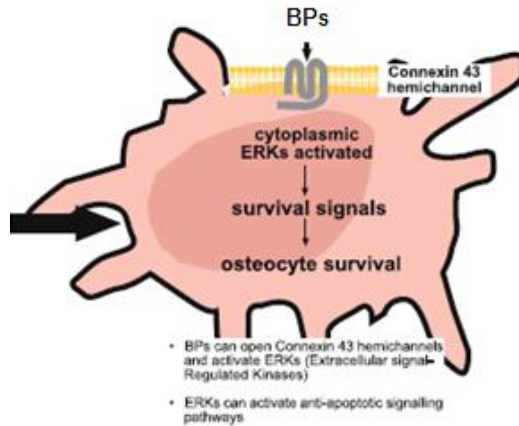


Figura 13. En esta imagen se muestra la vía de señalización inducida por los bifosfonatos en un osteocito, situación que también ocurre en los osteoblastos.<sup>m</sup>

Se ha demostrado que dosis altas de bifosfonatos nitrogenados tienen un efecto negativo sobre la mineralización probablemente debido a su fuerte unión al mineral; sin embargo casi ninguno ha mostrado afectarla con las dosis efectivas para el tratamiento. Una razón podría ser la rápida distribución del medicamento en las superficies de resorción ósea activa, la cual conduce a que sean los osteoclastos y macrófagos quienes los absorban en primer lugar y limita su contacto con los osteoblastos; debido a esto, los osteoblastos sólo puede acumular una pequeña cantidad de bifosfonato y la prenilación de las proteínas de unión a GTP no son inhibidas en ellos. Sin embargo, se cree que los efectos directos sobre la formación de hueso deben ser menores y la formación ósea alterada en los pacientes que recibieron tratamiento puede ser secundaria al frenado de la renovación ósea causada.

## 4.4 Farmacocinética

Los bifosfonatos conceden muchos beneficios a través de sus parámetros farmacocinéticos y sus propiedades moleculares. Muestran una alta especificidad a los osteoclastos, mínimos efectos secundarios, una gran ventana entre la dosis eficaz y la de toxicidad, regímenes de dosificación intermitente y un amplio espectro en el tratamiento de trastornos de resorción excesiva y sus complicaciones.<sup>21</sup>

### 4.4.1 Absorción y metabolismo

Los bifosfonatos pueden administrarse por vía oral o infusión intravenosa.<sup>8, 10, 21</sup> También han sido eficaces cuando se administran por vía intranasal o transdérmica, y por inyecciones intramusculares e intraarticulares, pero estas formas farmacéuticas ya no se utilizan.

Cuando se administran por vía oral, son absorbidos en el estómago y la parte superior del intestino mediante difusión pasiva.<sup>22</sup> Su baja afinidad por los lípidos que dificulta su transporte a través de membranas y su carga negativa que impide el transporte paracelular contribuyen a que sólo 0.5-6% del medicamento muestre bioactividad, situación que se ve reducida con los alimentos. Por lo tanto, se deben ingerir con el estómago vacío y en cantidades excesivas. Independientemente de las vías de administración, el 40-60% de los bifosfonatos en plasma son absorbidos y el resto se excreta sin ser modificado.<sup>8, 10, 21, 22</sup>

#### 4.4.2 Distribución

La porción de bifosfonatos que es captada se acumula exclusivamente en el tejido óseo, pequeñas cantidades pueden acumularse en los tejidos blandos después de la administración, pero rápidamente se redistribuye en el hueso. Por otra parte, la retención de los bifosfonatos es muy estable y de larga duración debido a su fuerte afinidad por el tejido mineralizado, puede permanecer incluso durante meses o años (7-10 años de media), hasta que ocurre la resorción ósea.<sup>8, 10, 21</sup>

##### 4.4.2.1 Localización en la superficie de resorción ósea

Los bifosfonatos se distribuyen rápidamente en el hueso después de la administración, sin embargo, no es de manera uniforme. Se observa afinidad por los sitios donde la resorción ósea es activa, se sugiere que es debido a que los osteoclastos degradan los componentes orgánicos y exponen la hidroxiapatita, que proporciona los sitios de unión para los bifosfonatos. Por lo tanto, la disponibilidad de la superficie de hidroxiapatita determina las tasas de retención de los bifosfonatos.<sup>21</sup>

##### 4.4.2.2 Entrada de bifosfonatos en los osteoclastos

La preferencia de los bifosfonatos hacia el tejido óseo los hace entrar en contacto íntimo con los osteoclastos y probablemente algunos osteocitos, pero su interacción con otros tipos de células es mínima.<sup>27</sup> La captación de los bifosfonatos por los osteoclastos se asocia a que éstas células los pueden liberar del hueso. Hay evidencia de que los bifosfonatos entran en los osteoclastos a través del borde en forma de cepillo en las zonas de resorción principalmente por endocitosis en fase fluida, una vez dentro, las vesículas endocíticas que llevan los bifosfonatos se fusionan con los lisosomas y son

liberados en el citosol donde ejecutan su función biológica. El pH ácido de los lisosomas es también necesario para la liberación.<sup>21, 27</sup> Puesto que otras células son incapaces de acidificar la superficie del hueso para liberar los bifosfonatos, los osteoclastos parecen ser el único tipo de células capaces de internalizar cantidades sustanciales de estos fármacos in vivo, aunque cada vez es más claro que otras células endocíticas tales como monocitos y macrófagos que están presentes de forma transitoria en la circulación puede internalizarlos. A través de la fluorescencia se ha logrado demostrar y visualizar la distribución de los bifosfonatos en el esqueleto y la captación celular, en los osteoclastos se localiza en las vesículas intracelulares que pueden entrar en la vía transcitótica utilizada para libera los productos de degradación de la matriz ósea.<sup>27</sup>

#### 4.4.3 Excreción

Los bifosfonatos no se pueden hidrolizar; la porción no retenida en el hueso se elimina sin cambio alguno en su estructura a través de la orina aproximadamente 24 horas después de su administración. En general, la retención en el hueso se determina por las tasas de recambio óseo y la función renal, así como su afinidad por la hidroxiapatita; los bifosfonatos conservados en el esqueleto son liberados lentamente desde el hueso y puede llevar hasta 12 años aproximadamente para excretarse por completo. Esto sugiere que estos fármacos muestran actividad aún después de retirarse el tratamiento.<sup>21</sup>

## 4.5 Indicaciones

Los bifosfonatos son los fármacos más empleados en todas las osteopatías caracterizadas por exceso absoluto o relativo de resorción ósea.<sup>20, 22</sup>

En el tratamiento de la osteoporosis se ha demostrado que a largo plazo los bifosfonatos previenen la pérdida de masa ósea, aumentan su densidad y reducen los riesgos de fracturas.

En la hipercalcemia por neoplasia maligna, los bifosfonatos han mostrado tener efectos antitumorales al inhibir el crecimiento, la unión, la invasión y la metástasis de diversas líneas celulares de cáncer a través de la síntesis de análogos no hidrolizables de ATP. La inhibición de la actividad de los osteoclastos no sólo reduce las lesiones óseas sino que también reduce la carga tumoral. En combinación con ciertos fármacos antitumorales, puede tener un efecto sinérgico en la muerte celular.

En la enfermedad ósea de Paget, los bifosfonatos reducen el dolor óseo, inhiben la resorción y restauran la histología ósea normal. El rango de potencia para diferentes bifosfonatos en el tratamiento de la enfermedad de Paget es similar al de la terapia de la osteoporosis. Con risedronato se ha probado que además de inhibir pérdida de hueso, mejorar la audición.

Otros trastornos en los que se han utilizado los bifosfonatos son en el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteogénesis imperfecta. El ácido zoledrónico también se ha encontrado para mejorar la reparación de la fractura endocondral, aumentar el volumen del callo y la resistencia mecánica.<sup>21</sup>



## 4.6 Contraindicaciones

En el caso de los bifosfonatos orales, se debe analizar su uso en pacientes con trastornos esofágicos, es más recomendada en este caso la administración de preparaciones intravenosas para prevenir sus efectos en el tracto digestivo; además, debido a la indicación estricta de mantenerse de pie durante 30 a 60 minutos después de la ingesta, está contraindicado su uso en pacientes que no sean capaces de realizarlo.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, las dosis y tasas de infusión deben ajustarse y usarse con precaución, principalmente por la vía intravenosa y en pacientes que muestran valores de aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min.<sup>13</sup>

Los bifosfonatos a menudo son utilizados en edad fértil, por tal motivo se han realizado estudios para averiguar sus efectos teratógenos; los resultados en ratas han encontrado que el alendronato atraviesa la barrera placentaria, disminuye el peso fetal y afecta al esqueleto. Se sabe muy poco acerca de los posibles efectos de alendronato y otros bifosfonatos sobre el embrión y el feto humano; sin embargo, es aconsejable suspender estos medicamentos una vez que se ha establecido el embarazo.<sup>35, 36</sup>

## 4.7 Efectos adversos

Los bifosfonatos son tolerados de manera favorable cuando se administra adecuadamente; sin embargo, han sido descritos varios efectos secundarios con una morbilidad variable. Los síntomas gastrointestinales son los más frecuentes en la modalidad de administración oral y se producen en las primeras semanas aproximadamente en el 20-30% de los pacientes; se ha demostrado que son capaces de promover lesión gastrointestinal superior,

especialmente irritación esofágica, ulceración y dispepsia, son raros los casos de perforación del esófago y hemorragia gastrointestinal superior;<sup>25, 26</sup> posiblemente este efecto se puede atribuir al nitrógeno contenido en su fórmula,<sup>20</sup> las altas concentraciones en la ingesta, la administración incorrecta, el sesgo de notificación de efectos secundarios y los trastornos gastrointestinales preexistentes. En estos casos se ofrecen como una alternativa las infusiones intravenosas.<sup>25, 26</sup>

Otro efecto asociado con el uso prolongado de los bifosfonatos que ha sido discutido y revisado es el aumento en el riesgo de fracturas atípicas subtrocantéreas y el retraso en la consolidación de las fracturas; estos efectos podrían ser relacionados con la supresión del recambio óseo, la edad de inicio del tratamiento y la terapia concomitante con corticoesteroides y otros tratamientos antirresortivos. Se han presentado algunos casos con alendronato e ibadronato a largo plazo, siendo el hueso cortical el más afectado a pesar de que no existen diferencias cuantitativas en la microarquitectura ósea.<sup>26</sup>

Debido a la acción inhibidora del recambio óseo, pueden inducir transitoriamente la disminución de los niveles séricos de calcio y la elevación de PTH consecuente. Pueden presentarse síntomas de hipocalcemia principalmente en pacientes tratados intravenosamente con bifosfonatos altamente potentes, por altas tasas de resorción ósea mediadas por osteoclastos en pacientes con hipoparatiroidismo, por función renal alterada o por déficit de vitamina D. De ser posible, se recomienda medir y corregir los niveles de vitamina D y calcio sérico antes de iniciar el tratamiento con un bifosfonato.<sup>13, 25</sup>

Aproximadamente el 10% a 30% de los pacientes, en especial aquellos tratados intravenosamente con bifosfonatos nitrogenados y por primera vez, experimentan una reacción de fase aguda caracterizada por fiebre, a veces con escalofríos y algunos síntomas presentes en la influenza. Esta reacción parece estar relacionada con la liberación rápida y transitoria de citoquinas proinflamatorias de células T circulantes, suele ser de leve a moderada intensidad y tiende a reducirse con las infusiones posteriores.<sup>13, 25, 26</sup>

La FDA en el 2008 emitió una alerta sobre la posibilidad de experimentar dolor más severo e incapacitante que el que se presenta ante la reacción de fase aguda en los huesos, articulaciones y músculos, el cual puede manifestarse en cualquier momento del tratamiento.<sup>13, 26</sup> Esta reacción se ha asociado a concentraciones elevadas de PTH.<sup>26</sup>

Se ha demostrado que los bifosfonatos generalmente tienen un perfil benigno de seguridad cardiovascular; sin embargo, en diversos estudios se ha podido detectar un aumento en la fibrilación auricular (FA) con el uso de ácido zoledrónico.<sup>13, 25</sup> Los posibles mecanismos para la modificación de la conducción auricular con bifosfonatos incluyen la homeostasis de electrolitos intracelulares y proinflamatorios, profibróticos y el efecto antiangiogénico.<sup>26</sup>

Otros efectos relacionados con el uso de bifosfonatos que se han reportado son: reacciones cutáneas relacionadas con síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica,<sup>26</sup> la inflamación de las estructuras oculares, manifestaciones alérgicas y pruebas anormales de la función hepática; generalmente leves y autolimitados.<sup>25</sup> Se han descrito que algunos bifosfonatos administrados por vía intravenosa producen toxicidad renal debido a las altas dosis manejadas durante un periodo corto de tiempo, razones por las cuales es prudente realizar pruebas de función renal antes y

durante el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal y tener precaución en los pacientes con disfunción renal severa.<sup>25, 26</sup>

#### 4.8 Consideraciones en el área odontológica

Así como se presentan efectos adversos a nivel sistémico, en la cavidad bucal también pueden ocurrir. En 1995 se reportó el primer caso de una falla de osteointegración en la colocación de implantes en un paciente bajo terapia con bifosfonatos para el tratamiento de osteoporosis, más adelante, en 2001, se empezaron a diagnosticar lesiones óseas dentofaciales que a partir del 2003 se establecieron con el diagnóstico definitivo de osteonecrosis de los maxilares asociada a los bifosfonatos. Desde entonces ha tomado gran importancia para los profesionales de la salud, la industria farmacéutica y las organizaciones reguladoras de la salud la identificación de pacientes en riesgo, para evitar el desarrollo de estas complicaciones.<sup>43</sup>

La osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos, es definida por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales como hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial, persistente por más de ocho semanas en pacientes que están tomando o han tomado bifosfonatos y que no han recibido terapia de radiación de cabeza y cuello.<sup>44</sup>

A pesar de que la lesión puede manifestarse espontáneamente, se han descrito múltiples factores de riesgo para su aparición como son: condiciones sistémicas que comprometan de algún modo el riego sanguíneo, el metabolismo celular, la oxigenación y la respuesta inmune.<sup>43</sup> Como factor desencadenante en la mayoría de los casos se citan condiciones como: procedimientos quirúrgicos dentoalveolares, lesiones periodontales, lesiones dentales inflamatorias (abscesos de origen periodontal o dental), excrecencias nodulares exofíticas óseas benignas no neoplásicas, trauma

debido a prótesis deficientes, historia de osteonecrosis u osteomielitis en los maxilares, siendo un facto de gran importancia la higiene oral deficiente.<sup>13, 25, 39, 41</sup>

De acuerdo con los estudios de prevalencia, la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos suele afectar más al género femenino que se encuentra en el rango de 56 a 71 años.<sup>43</sup> La mayoría de las lesiones se asocian al empleo de bifosfonatos nitrogenados, el grado de exposición en tiempo y dosis altas aplicadas por vía intravenosa lo que es más frecuente en condiciones oncológicas; sin embargo, se han descrito en menor proporción casos asociados a la administración oral, principalmente con alendronato, risedronato e ibandronato, que suelen emplearse en pacientes con enfermedad de Paget u osteoporosis;<sup>13, 25, 26, 30, 39, 43</sup> por lo tanto, la probabilidad de su desarrollo debe ser considerada por el odontólogo y comunicada al posible afectado.<sup>44</sup> La mandíbula es la zona más frecuente de desarrollo de la lesión, esto se debe a que es un hueso de circulación terminal expuesto a la acumulación mayor de bifosfonatos.<sup>30, 39, 40</sup>

Para explicar la aparición de la osteonecrosis se han propuesto dos teorías, una relacionada con la acción de los bifosfonatos sobre el recambio óseo y otra por su efecto antiangiogénico.<sup>33, 42</sup>

Se ha hipotetizado la relación directa con la tasa de recambio del hueso alveolar que es 10 veces mayor que en los huesos largos debido al estrés fisiológico al que están expuestos a través de las fuerzas oclusales, por lo tanto se sugiere que se concentraría una gran cantidad de bifosfonatos en esta zona.<sup>30, 39, 42, 43</sup> El fármaco, al inhibir la actividad ósea fisiológica, impide la reparación de las fracturas y el remodelado óseo, situaciones que pueden causar gradualmente que el hueso se vuelva acelular llevando eventualmente al desarrollo de osteonecrosis.<sup>34, 44</sup> A diferencia de la

osteorradionecrosis, la necrosis ósea por bifosfonatos presenta una pasividad en las líneas de esparcimiento en la laguna de Howship.<sup>39</sup>

Los fibroblastos gingivales y del ligamento periodontal adyacentes al hueso alveolar pueden estar implicados en la regulación de la osteoclastogénesis a través de la producción de IL-6, RANKL y OPG. Un estudio sugiere que en presencia de bifosfonatos en el espacio extracelular, los fibroblastos gingivales pueden jugar un papel clave al favorecer la inhibición de la resorción ósea aumentando la producción de IL-6 y OPG, y disminuyendo la expresión de RANKL.

Otros estudios ha evidenciado que los estas células fibroblásticas producen RANKL y OPG en respuesta a los lipopolisacáridos bacterianos bajo condiciones inflamatorias. Se ha sugerido que las células endoteliales y los fibroblastos contribuyen con la destrucción periodontal por medio de la producción de IL-6,<sup>34</sup> esto determina que la adición de flora con gran potencial anaerobio jugaría un papel importante.<sup>42</sup> El reflejo más característico de mediadores osteolíticos corresponde a lipopolisacáricos producidos por bacterias Gram negativas que estimulan localmente la producción de citoquinas.<sup>34, 39</sup>

Así también se ha propuesto que los bifosfonatos tienen un efecto tóxico e inhibitorio sobre el ciclo celular de los queratinocitos de los epitelios adyacentes que podría promover alteraciones en la mucosa bucal y participar como un factor etiológico agregado.<sup>40, 44</sup> Factores como la delgadez de la mucosa de revestimiento y su pérdida de continuidad por una ulceración traumática o por un acto quirúrgico, establecen una vía de comunicación entre el medio bucal y el hueso, lo que incrementa la posibilidad de osteonecrosis, que va a progresar cuando fracasa la cicatrización ósea.<sup>40, 42</sup>

La otra hipótesis etiopatogénica se basa en evidencias experimentales, según las cuales los bifosfonatos potentes también inhiben la angiogénesis capilar disminuyendo la formación de capilares mediante la inhibición de los factores de crecimiento endoteliales y comprometiendo la cicatrización, para de este modo favorecer la necrosis avascular.<sup>34, 42, 44</sup> Esto hace considerar dentro de los estudios el papel de los fibroblastos gingivales en el remodelado óseo, a través de la producción de mediadores de la osteoclastogénesis, y si los bifosfonatos afectan este proceso.<sup>34</sup>

Sin embargo, si la osteonecrosis debida a terapia crónica de bifosfonatos fuera simplemente una necrosis ósea avascular, se esperaría su manifestación en otras estructuras óseas.<sup>39</sup> En un artículo reciente se ha reportado que los osteoclastos contribuyen con la angiogénesis mediante un mecanismo que requiere MMP-9, existen reportes que afirman que el ácido zolendrónico afecta la expresión de esta metaloproteinasa en los macrófagos, dato que sugiere que la formación y/o actividad de los osteoclastos y la angiogénesis están vinculadas tanto en el desarrollo como en la remodelación ósea; además se ha relatado que los osteoclastos tienen mayor peso en la angiogénesis que los osteoblastos a nivel craneofacial por lo cual la osteonecrosis sólo ocurre en este complejo. Estos estudios dan razones de peso para creer que la supresión de la actividad angiogénica de los osteoclastos puede desempeñar un papel en el desarrollo de la osteonecrosis de manera indirecta.<sup>33</sup>

#### 4.8.1 Manejo de la enfermedad periodontal

Los pacientes que no tienen enfermedad periodontal deben recibir tratamiento preventivo o instrucción en la prevención de la enfermedad periodontal.<sup>42</sup> En el caso de pacientes que reciben terapia antirresortiva con enfermedad periodontal crónica activa se debe iniciar con terapia no

quirúrgica combinada con una evaluación cada cuatro a seis semanas con el fin de tener un control regular y prevenir la progresión de la enfermedad periodontal y la necesidad de realizar extracciones dentales.

Si no resuelve la enfermedad, el tratamiento periodontal quirúrgico debe ser mediante el uso de técnicas atraumáticas que reduzcan al mínimo la manipulación dentoalveolar, se debe considerar juiciosamente en función de las necesidades de un paciente. El cierre primario de los tejidos blandos después de intervenciones de cirugía periodontal es deseable ya que la exposición prolongada del periostio puede aumentar el riesgo de desarrollar osteonecrosis y debe evaluarse la realización de injertos y regeneración tisular guiada, los cuales se verán comprometidos por la poca vascularidad.

42, 43

#### 4.8.2 Manejo en la colocación de implantes y mantenimiento

Actualmente la terapia antirresortiva no parece ser una contraindicación para la colocación del implantes dentales, en la literatura existen autores que indican que no deben realizarse y en caso de ya haber sido colocados se deben tomar las medidas pertinentes para evitar o controlar la presencia de periimplantitis examinando regularmente los tejidos adyacentes al implante dental.<sup>42,44</sup>

#### 4.8.3 Manejo en cirugía oral y maxilofacial

Cuando el tratamiento de enfermedades dentales, enfermedades periodontales o de ambos ha fallado, la intervención quirúrgica puede ser la mejor alternativa. Los profesionales deben informar a los pacientes que reciben terapia con bifosfonatos sobre el riesgo existente, aunque pequeño, de desarrollar osteonecrosis al someterse a dicho procedimiento.<sup>42</sup>



La colocación de las membranas semipermeables y el cierre primario son acciones apropiadas cuando es posible. Además, antes y después de cualquier tratamiento quirúrgico se debe hacer uso de antisépticos y antibióticos para prevenir cualquier infección.<sup>25, 42, 43</sup>

#### 4.8.4 Manejo en endodoncia

En los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar osteonecrosis, el tratamiento de endodoncia es preferible a la manipulación quirúrgica siempre y cuando el diente pueda conservarse. se debe utilizar una técnica de tratamiento de conductos de rutina que implique un mínimo trauma sobre el periodonto marginal (al aislar al paciente) y apical (no se recomienda la manipulación más allá del ápice ni las sub o sobre obturaciones de los conductos), además se debe evitar la cirugía endodóntica.<sup>42, 43</sup> La evidencia limitada indica que la curación periapical después del tratamiento endodóntico es similar independientemente de si un paciente tiene historial de uso de bifosfonatos o no.<sup>42</sup>

#### 4.8.5 Manejo en odontología restauradora y prostodoncia

No existe evidencia sobre la relación de la osteonecrosis con las fuerzas de maloclusión o masticatorias. Los profesionales deben realizar todos los procedimientos de restauración de rutina con el objetivo de minimizar el impacto sobre el hueso, a fin de no aumentar el riesgo de infección.

Cuando sea necesario el uso de prótesis, deben ser preferiblemente fijas y bien realizadas, para evitar en lo posible la aparición de úlceras traumáticas secundarias;<sup>42</sup> en el caso de prótesis removibles, estas deben tener bordes romos atraumáticos y se deben evitar prótesis sobrecontorneadas o

subcontorneadas que permitan retención de placa bacteriana e inicio de enfermedad periodontal.<sup>42, 43</sup>

#### 4.8.6 Manejo en ortodoncia

La ortodoncia es la única de las especialidades dentales cuya existencia se basa en el delicado equilibrio entre la función de los osteoclastos y los osteoblastos. Los informes de casos han mostrado que los bifosfonatos inhiben el movimiento dental en estos pacientes, situación que les debe ser mencionada ya que la duración del tratamiento suele ser más larga y predecible.<sup>42</sup>

Actualmente se ha abierto la posibilidad de emplear las propiedades de los bifosfonatos a favor del tratamiento ortodóncico. Aunque son muy recientes y escasos los estudios, experimentalmente, se han revelado situaciones promisorias al ser aplicados localmente, obteniéndose la prevención y control del movimiento dental, así como la prevención de la resorción radicular durante el procedimiento.<sup>37, 38</sup> También se ha propuesto su aplicación en la estabilización de los dientes después del tratamiento.<sup>42</sup>

En cuanto a la inducción de la osteonecrosis por su aplicación local, aun no existe resultados sugerentes.<sup>38</sup>

## 5. Conclusiones

El estudio de los procesos fisiológicos y bioquímicos que ocurren en el tejido óseo en condiciones normales nos permite comprender su importancia en el equilibrio del organismo y reconocer los mecanismos a través de los cuales pueden ser tratadas sus alteraciones con diversos medicamentos, como los bifosfonatos.

Los bifosfonatos son fármacos empleados en gran variedad de trastornos relacionados con la resorción y depósito de minerales que tienen como principal atributo su alta afinidad por el tejido óseo y su capacidad para inhibir la precipitación mineral, retardar la formación de cristales de hidroxiapatita y prevenir la disolución de éstos cuando ya están formados. Es sorprendente que desde el siglo XIX estas sustancias ya eran utilizadas con fines industriales, pero fue hasta finales del siglo XX cuando los investigadores intentaron extrapolarlos hacia su aplicación médica.

A nivel celular, el principal efecto de los bifosfonatos es inhibir el desarrollo y la actividad de los osteoclastos, así como promover su apoptosis, a través de la formación de complejos tóxicos dentro de estas células o al modular la expresión de ciertos receptores, proteínas y sustancias parácrinas esenciales para iniciar la resorción ósea. Además, se ha descrito la participación de estos fármacos en la prolongación de la supervivencia de la estirpe osteoblástica, situación que favorece el mantenimiento de la formación ósea.

El tratamiento con bifosfonatos por periodos cortos ha mostrado tener éxito y brindar a los pacientes una mejoría en su calidad de vida; sin embargo, es importante considerar que estos medicamentos deben ser empleados de manera restringida, ya que pueden provocar complicaciones cuando son

utilizados indiscriminadamente, especialmente aquellos que son administrados por infusiones intravenosas.

En cuanto a situaciones benéficas que son de utilidad en la práctica odontológica, se han revelado de manera experimental efectos promisorios que confirman la posibilidad de aplicar los bifosfonatos localmente para controlar el movimiento dental y prevenir la resorción radicular que ocurre cuando se aplican fuerzas violentas durante el tratamiento de ortodoncia.

Asimismo, como cirujanos dentistas debemos crear conciencia sobre los padecimientos y los medicamentos que consumen nuestros pacientes, ya que solemos dar por hecho que al estar bajo control médico podemos tratarlos convencionalmente y no nos detenemos a evaluar la relación de estas sustancias con otras estirpes celulares diferentes a las de su efecto principal; tal es el caso de los reportes sobre el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares inducida por el uso de bifosfonatos, efecto que además de involucrar al tejido óseo, ha sido relacionado con su interacción con los queratinocitos y las células endoteliales.

## 6. Referencias bibliográficas y electrónicas

1. Kierszenbaum A. Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica. 2ª ed. España: Elsevier Mosby, 2008. Pp. 110, 128, 130 – 142, 147 - 160.
2. García de Alba C, Gaxiola M, Cisneros J, Pardo A, Selman M. Evaluación del posible papel de la osteopontina como marcador biológico en la fibrosis pulmonar idiopática. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2005; 18 (3): 187-194.
3. Rotllant J, Liu D, Yan YL, Postlethwait JH, Westerfield M, Du SJ. Sparc (Osteonectin) functions in morphogenesis of the pharyngeal skeleton and inner ear. Matrix Biol 2008; 27(6): 561-572.
4. Fernández-Tresguerres I, Alobera MA, del Canto M, Blanco L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. Histología y fisiología del tejido óseo. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11:E47-E51.
5. Ferrer J, Tovar I, Martínez P. Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo? An Med Interna 2002; 19: 385-388.
6. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper: Bioquímica ilustrada. 28ª ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana, 2010. Pp. 539 – 542, 642 – 643.
7. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 10ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2001. Pp. 1081, 1084 – 1085.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5ª ed. Barcelona; México: Elsevier, 2004. Pp. 446 – 448, 451.
9. Garant PR. Oral Cells and Tissues. Chicago: Quintessence, 2003. Pp. 195 – 212, 215.
10. Gartner LP, Hiatt JL. Texto Atlas de Histología. 3ª ed. México: McGraw Hill Interamericana, 2008. Pp. 136-147, 151-152, 154-155.

11. Geneser F. Histología sobre bases biomoleculares. 3ª ed. Buenos Aires; México: Médica Panamericana, 2000. Pp. 275.
12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins: Patología humana. 8ª ed. España: Elsevier, 2008. Pp. 816-822, 832.
13. Drake MT, Clarke BL, Khosia S. Biphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. Mayo Clin Proc 2008; 83(9): 1032-1045.
14. Díaz-de la Torre J. Fibrodisplasia osificante progresiva. Reporte de un caso. Act Ortop Mex 2012; 26(3): 192-196
15. Garzón-Alvarado DA, Ramírez AM, Silva O. Descripción de la metástasis del cáncer en el tejido óseo a través de un modelo matemático. Rev Cubana Invest Bioméd 2010; 29(1): 17-50.
16. Fauci A, Brauwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Lascalzo J. Harrison: Principios de medicina interna. 17ª ed. Vol.I y II. México: Mc Graw Hill Interamericana, 2008. 701-703, 1613, 2399, 2408-2409, 2416, 2463-2465.
17. Roodman GD. Myeloma bone disease. New York. Human Press: Springer; 2010. Pp. 1-13. Hallado en: <http://dgb.unam.mx>
18. Herreros MB, Franco R, Ascurra M. Las osteogénesis imperfectas. Revisión del tema. Pediatr. (Asunción) 2008; 35(1): 33-37.
19. Russell RGG. Biphosphonates: The first 40 years. Bone 2011; 49(1): 2-19.
20. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Velázquez: Farmacología básica y clínica. 18ª ed. Madrid; México: Médica Panamericana, 2008. Pp. 698-701.
21. Li B, Ling Chau JF, Wang X, Leong WF. Bisphosphonates, Specific Inhibitors of Osteoclast Function and Class of Drugs for Osteoporosis Therapy. J Cell Biochem 2011; 112(5): 1229-1242.
22. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in Medical Practice: actions, side effects, indications, strategies. Berlin. Springer; 2007. Pp. 34,39 Hallado en: <http://dgb.unam.mx>

23. Reuben JS, Dinh L, Lee J, Stateson J, Kamara H, Xiang L, Opperman A. Bisphosphonates inhibit phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 and expression of suppressor of cytokine signaling 3: Implications for their effects on innate function and osteoclastogenesis. *OOOOE* 2011; 111(2): 196-204.
24. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19(6): 733-759.
25. Arantes PH, Silva AG, Lazaretti-Castro M. Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone diseases. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010; 54(2): 206 -212.
26. Rizzoli R, Reginster J-Y, Boonen S, Bréart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, Kaufman J-M, Kanis Ja, Cooper C. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2011; 89(2): 91-104.
27. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49: 34-41.
28. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone* 2011; 49 (1): 50-55.
29. Plotkin LI, Bivi N, Bellido T. A bisphosphonate that does not affect osteoclasts prevents osteoblast and osteocyte apoptosis and the loss of bone strength induced by glucocorticoids in mice. *Bone* 2011; 49(1): 122-127.
30. Sánchez A, Sedlinsky C. Efectos óseos de activadores no genotrópicos del receptor de estrógenos (ANGELS). *Rev Med Rosario* 2005; 71: 25-29.

31. Ahmad Waza A, Andrabi K, Ul Hussain M. Adenosine-triphosphate sensitive K<sup>+</sup> channel (Kir6.1): A novel phosphospecific interaction partner of connexin 43 (Cx43). *Exp Cell Res* 2012.  
Hallado en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.08.004>
32. Koch FP, Yekta SS, Merkel C, Ziebart T, Smeets R. The impact of bisphosphonates on the osteoblast proliferation and Collagen gene expression in vitro. *Head Face Med* 2010; 6: 12.
33. Yin G, Bai Y, Luo E. Angiogenic suppression of osteoclasts may play a role in developing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Med Hypotheses* 2011; 76(3): 347-349.
34. Tipton DA, Seshui BA, Dabbous MKh. Effect of bisphosphonates on human gingival fibroblast production of mediators of osteoclastogenesis: RANKL, osteoprotegerin and interleukin-6. *J Periodont Res* 2011; 46(1): 39-47.
35. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reproductive Toxicology* 2006; 22: 578-579.
36. McElhatton P. Teratógenos: segunda parte. *Rev Cubana Farm* 2003; Mayo-Ago; 37(2). Hallado en: <http://scielo.sld.cu/>
37. Fujimura Y, Kitaura H, Yoshimatsu M, Eguchi T, Kohara H, Morita Y, Yoshida N. Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *European Journal of Orthodontics* 2009; 31(6): 572-577.
38. Ghoneima AA, Allam ES, Zunt SL, Windsor LJ. Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthod Craniofac Res* 2010; 13(1): 1-10.
39. Picardo S, Levy DE, Rey E. Osteonecrosis maxilar: una problemática onco-odontológica. *Rev Asoc Méd Argent* 2011; 124(1): 26-31.
40. Bachmeir E, Missana L, Priotto E, Lopez de Blanc S. Complicaciones bucales del tratamiento a largo plazo con bifosfonatos: Revisión bibliográfica. *Claves de Odontología* 2010; 66: 17-32.



41. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati A, Ristic H. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. JADA 2011; 142(11): 1243-1251. Hallado en: <http://jada.ada.org/>
42. Ponte-Fernández N, Estefania-Fresco R, Aguirre-Urizar JM. Bifosfonatos y patología oral I: Aspectos generales y preventivos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11: E396-E400.
43. Prado NY, Ensaldo E, Prado JA. Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos. Rev ADM 2011; Enero-Febrero; 68(1): 8-16.
44. Gómez JF, Sanders K, Laguna FD, Montaña C. Osteonecrosis asociada a bifosfonatos: su influencia en la práctica odontológica. Rev ADM 2009; 65(4): 36-44.

### **Referencias bibliográficas y electrónicas de imágenes**

- a. Kierszenbaum A. Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica. 2ª ed. España: Elsevier Mosby, 2008. Pp. 131.
- b. Kierszenbaum A. Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica. 2ª ed. España: Elsevier Mosby, 2008. Pp. 135.
- c. Kierszenbaum A. Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica. 2ª ed. España: Elsevier Mosby, 2008. Pp. 133.
- d. Kierszenbaum A. Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica. 2ª ed. España: Elsevier Mosby, 2008. Pp. 138.
- e. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in Medical Practice: actions, side effects, indications, strategies. Berlin. Springer; 2007. Pp. 19 Hallado en: <http://dgb.unam.mx>
- f. Kierszenbaum A. Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica. 2ª ed. España: Elsevier Mosby, 2008. Pp. 159.
- g. Kierszenbaum A. Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica. 2ª ed. España: Elsevier Mosby, 2008. Pp. 159.

- h. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19(6): 733-759.
- i. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in Medical Practice: actions, side effects, indications, strategies. Berlin. Springer; 2007. Pp. 35 Hallado en: <http://dgb.unam.mx>
- j. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19(6): 733-759.
- k. Dominguez LJ, Di Bella G, Belvedere M, Barbagallo M. Physiology of the aging bone and mechanisms of action of bisphosphonates. *Biogerontology* 2011; 12: 397-408.
- l. Li B, Ling Chau JF, Wang X, Leong WF. Bisphosphonates, Specific Inhibitors of Osteoclast Function and Class of Drugs for Osteoporosis Therapy. *J Cell Biochem* 2011; 112(5): 1229-1242.
- m. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19(6): 733-759.