



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

ALTERACIONES EN LA CICATRIZACIÓN ÓSEA  
ASOCIADAS A 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:

MARIANA DÍAZ PÉREZ

TUTOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN

MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mis padres, pilares de mi vida, por todo su amor, por ser ejemplo de vida para mi y por el apoyo que siempre recibí hasta el día de hoy, con el cual logré culminar mi carrera profesional, la cual constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir. No me alcanzará la vida para agradecerles todo lo que han hecho por mi, los amo infinitamente.

A mis hermanos, por su compañía y amor durante esta etapa de mi vida, por el apoyo, las risas y todos los buenos momentos juntos. Son uno de mis más grandes tesoros y soy muy afortunada de tenerlos en mi vida.

A Angelo, mi compañero, por todo tu amor, tus ánimos, tus palabras de aliento, tu apoyo, consejos y paciencia. Te amo.

A Gilena y Andrea, por su compañía durante toda la carrera, sin ustedes no hubiera sido la misma, gracias por su amistad incondicional y apoyo. Las quiero infinito.

A Diana y Giovanni, por su amistad, por sus consejos, por procurar estar conmigo siempre que lo he necesitado y por todo el apoyo durante esta última etapa, los quiero mucho.

A mi tutor, el Dr. Fernando, por compartir conmigo todos sus conocimientos y por orientarme durante todo este proyecto. Infinitas gracias.

A todos los profesores que intervinieron en mi formación profesional y personal.

Y de manera muy especial, a mi Abuelita Goya que siempre estuvo pendiente de mi durante toda mi carrera, y aunque ahora ya no está a mi lado, le agradezco todo su amor y el tiempo que dedico a mi cuidado desde niña. Te amo mucho y espero que estés tan feliz como yo por lograr terminar una más de mis metas.

## ÍNDICE

1. Introducción	5
2. Antecedentes	6
3. Hueso	7
3.1 Generalidades	7
3.2 Origen y desarrollo	7
3.3 Estructura y composición	8
3.3.1 Organización general del tejido óseo	8
3.3.2 Periostio y Endostio	9
3.3.3 Morfología y clasificación	10
3.4 Células del hueso	12
3.5 Matriz ósea	14
3.5.1 Matriz orgánica	14
3.5.2 Matriz inorgánica	16
3.6 Hueso alveolar	17
3.7 Fisiología de la cicatrización y la remodelación ósea	18
3.7.1 Cicatrización ósea	18
3.7.2 Remodelación ósea	21
3.7.3 Papel inicial del mecanostato óseo	23
3.7.4 Teoría de la convergencia: El sistema RANK-RANKL-OPG	24
3.8 Factores que afectan la cicatrización ósea	26
4. Bifosfonatos	26
4.1 Fórmula y generalidades	26
4.2 Farmacocinética	28
4.2.1 Absorción	28
4.2.2 Distribución	29
4.2.3 Metabolismo	30

4.2.4 Excreción	30
4.3 Farmacodinamia	31
4.3.1 Inducción de la Apoptosis en los osteoclastos	31
4.3.2 Conversión a metabolitos de Bifosfonatos	33
4.3.3 Inhibición de la vía del mevalonato y de prenilación de proteínas.	34
4.4 Usos terapéuticos	36
5. Efectos patológicos de los bifosfonatos sobre el hueso y la cicatrización ósea alveolar	37
5.1 Osteonecrosis de los maxilares (ONM)	37
5.1.1 Factores de riesgo relacionados con la aparición de ONM	39
5.1.2 Recomendaciones para la prevención de la ONM asociada a Bifosfonatos	40
6. Conclusiones	43
7. Referencias	44

## **1. INTRODUCCIÓN**

Los bisfosfonatos constituyen un grupo de fármacos capaces de modular el recambio óseo y disminuir su remodelado cuando existe una reabsorción excesiva. Por ello están indicados en numerosas patologías óseas como la osteoporosis postmenopáusica o la osteolisis asociada al cáncer de mama o al mieloma múltiple. En los últimos años y a raíz de su utilización masiva se han ido publicando numerosos casos de complicaciones asociadas a su uso. Entre los posibles efectos adversos más importantes se encuentran los orales, con la aparición de ulceraciones y sobre todo los casos de Osteonecrosis de los Maxilares (ONM) asociados a esta terapéutica. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de los artículos más actuales y analizar las características generales de estos medicamentos y su mecanismo de acción, así como los efectos adversos descritos, especialmente los orales y maxilofaciales, haciendo una referencia especial sobre la prevención de la osteonecrosis de los maxilares, a la luz de los casos descritos en la literatura médica y odontológica. También se considera importante revisar el protocolo preventivo que refuerza el papel fundamental del odontólogo en la prevención efectiva de este proceso antes, durante y después del tratamiento.

## 2. ANTECEDENTES

Mientras que la epidemia del SIDA de la década de 1980 enseñó a las profesiones médicas y dentales mucho acerca de las células inmunes y las relaciones celulares del sistema inmunológico, la epidemia de osteonecrosis inducida por bisfosfonatos de la última década ha enseñado a estas mismas profesiones mucho sobre el recambio óseo, las células óseas y los efectos de las drogas sobre las relaciones dinámicas celulares.<sup>1</sup>

Históricamente, los bifosfonatos (antes denominados difosfonatos) se sintetizaron por primera vez en Alemania en 1865 e inicialmente se emplearon en la industria como inhibidores de la corrosión. Posteriormente, en la década de 1960, se empezaron a utilizar en medicina para la realización de la escintografía esquelética en asociación con tecnecio 99, y en Odontología se incluyeron en pastas dentales como agentes antiplaca. Más tarde comenzaron las investigaciones que llevaron a las indicaciones actuales, por ejemplo, en el tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas, neoplasias, entre otras.

Los Bifosfonatos constituyen una importante opción terapéutica para la osteoporosis y para otras afecciones caracterizadas por una densidad ósea disminuida o por un recambio óseo elevado, como la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

La osteoporosis es una enfermedad que afecta aproximadamente a un tercio de las mujeres entre 60 y 70 años y a dos tercios de las que superan los 80 años. Asimismo, las mujeres mayores de 50 años presentan un riesgo doble de sufrir fracturas relacionadas con osteoporosis.<sup>2</sup>

### **3. HUESO**

#### **3.1 Generalidades**

El hueso es un tejido conjuntivo especializado que se caracteriza por su matriz ósea mineralizada.<sup>3</sup>

Este tejido cumple variedad de funciones, entre las que encontramos:

- ✓ Conformar una red estructural primaria para el sostén y la protección de los órganos del cuerpo.
- ✓ Servir como palancas para los músculos que se insertan en ellos.
- ✓ Constituir una reserva de diversos minerales.
- ✓ Albergar en la cavidad central. Denominada cavidad medular a la médula ósea, encargada del proceso de hematopoyesis.<sup>4</sup>

En total el cuerpo humano se compone de 206 huesos, derivados del disco trilaminar, de la capa germinal mesodérmica, que en la tercer semana forma una lámina llamada mesodermo lateral. Esta estructura, al diferenciarse, dará origen a los huesos y articulaciones.<sup>3</sup>

#### **3.2 Origen y desarrollo**

La embriogénesis de la apófisis alveolar del maxilar superior y de la mandíbula ocurre dentro de un tejido conjuntivo primario. Este proceso recibe el nombre de osificación intramembranosa y se presenta también en la bóveda craneana y en la diáfisis de los huesos largos.

Por el contrario, la formación de hueso en las partes restantes del esqueleto ocurre por vía de un depósito inicial de un molde cartilaginoso, que después es remplazado por hueso. Este proceso lleva el nombre de osificación endocondral.<sup>3, 5,6</sup>

Los maxilares, tanto superior como inferior, comienzan su desarrollo alrededor de la séptima semana de vida intrauterina.

Se inicia, primero, el desarrollo del hueso mandibular y poco después, el del maxilar superior. En ambos maxilares se forma una lámina ósea

externa que se continúa con una interna, dejando entre ambas un surco o canal que se abre hacia la superficie bucal. En este surco quedan contenidos los gérmenes dentarios y los paquetes vasculonerviosos destinados a su irrigación e inervación. A medida que progresa el desarrollo radicular por inducción de la vaina epitelial de Hertwig, algunas células de la capa interna del folículo dentario se aproximan a la superficie radicular transformándose en cementoblastos, fibroblastos y las más externas en osteoblastos. Éstos, por un proceso de osificación intramembranosa, originan trabéculas osteoides que paulatinamente se calcifican. Estas trabéculas están constituidas por un tejido óseo inmaduro que más adelante es remodelado y sustituido por tejido óseo secundario o laminar. Las áreas que permanecen entre las trabéculas óseas se diferencian, posteriormente, en médula ósea.<sup>7</sup>

Una vez que las trabéculas alveolares se disponen en una red elaborada, y alcanzan cierto espesor, la aposición periférica hace que se produzcan dos placas de tejido óseo compacto con un diploe intermedio de tejido esponjoso, estructura típica de los procesos alveolares.<sup>8</sup>

### **3.3 ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN**

#### **3.3.1 Organización general del tejido óseo**

El tejido óseo se organiza de manera tal, que hacia la parte más externa las células y la matriz forman masa continua a la que se denomina “Hueso Compacto”, que rodea una gran cavidad central en la que el tejido óseo se dispone a manera de una malla, que se denomina “Hueso Esponjoso”.

Éstos se caracterizan por organizarse a manera de láminas, en las que las células denominadas osteocitos emiten prolongaciones para comunicarse con sus vecinas de la misma lámina y de las láminas adyacentes, a través de unos pequeños canales denominados “Canalículos óseos”.<sup>4</sup>

En el hueso esponjoso no hay sistemas haversianos, pero existen láminas dispuestas irregularmente. Estas últimas contienen lagunas que alojan osteocitos que se nutren por difusión de la cavidad medular, que está llena de médula ósea.

Existen dos tipos de médula ósea: médula ósea roja, en la cual se forman células sanguíneas, y médula ósea amarilla, compuesta principalmente de grasa.<sup>10</sup>

Las láminas del hueso compacto se pueden encontrar rodeando la circunferencia del hueso, constituyendo las láminas circunferenciales externas e internas. En medio de las láminas circunferenciales, las láminas conforman una serie de estructuras a manera de cilindros denominadas "Osteonas o sistemas de Havers", en las que se encuentran un canal central o "Conducto de Havers". Las osteonas vecinas se encuentran comunicadas entre sí por medio de canales denominados "Conductos de Volkman".<sup>4</sup>

### 3.3.2 Periostio y Endostio

El **Periostio** consiste en una capa externa de tejido conectivo denso, con predominio de colágeno tipo I y una capa celular interna que contiene células osteoprogenitoras; el periostio emite una serie de proyecciones de fibras de colágeno que lo anclan al hueso compacto, a las que se denomina fibras de Sharpey.<sup>4</sup>

Tiene potencia osteógena, es decir que puede formar tejido óseo nuevo; por consiguiente, su preservación es de una importancia especial en las fracturas óseas.<sup>9</sup>

Por otra parte en las cavidades centrales de los huesos, tales como los conductos de Havers, Volkman y la cavidad medular, el tejido óseo es revestido por **Endostio**, tejido conectivo delgado especializado.<sup>4</sup>

Está compuesto por células de revestimiento óseo entre las cuales se encuentran células madre mesenquimáticas, células osteoprogenitoras,

osteoblastos en reposo y osteoclastos inactivos. Solo alrededor del 5% de los endostios son “activos” y están formados por osteoblastos y osteoclastos activos. Puede activarse con rapidez, por ejemplo, en las fracturas.<sup>9</sup> (Figura 1)

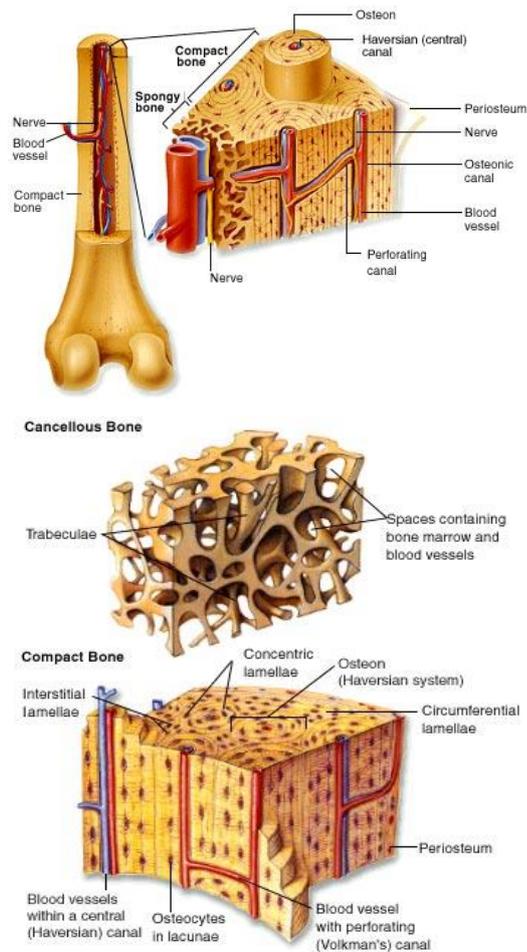


Figura 1. Tomada de <http://retalesdeciencia.wordpress.com/2013/10/28/que-son-las-osteonas/>

### 3.3.3 Morfología y Clasificación

El tallo de un hueso largo se llama diáfisis y los extremos articulares epífisis. En una persona que se encuentra en crecimiento, la diáfisis está separada de cada epífisis por la placa epifisaria de cartílago. El área de transición entre la placa epifisaria y la diáfisis se llama metáfisis y en ella se localizan las columnas del hueso esponjoso

Los huesos se clasifican de acuerdo con su forma anatómica: largos, cortos, planos, irregulares y sesamoideos.

1. Huesos largos, que muestran una diáfisis entre dos cabezas.
2. Huesos cortos, que tienen más o menos el mismo ancho que largo.
3. Huesos planos, que son delgados y semejantes a una placa.
4. Huesos irregulares, que poseen una forma irregular, sin relación con los de otras clases.
5. Huesos sesamoideos, que se desarrollan dentro de tendones, en donde incrementan la ventaja mecánica para el músculo a través de una articulación (Figura 2).<sup>10</sup>

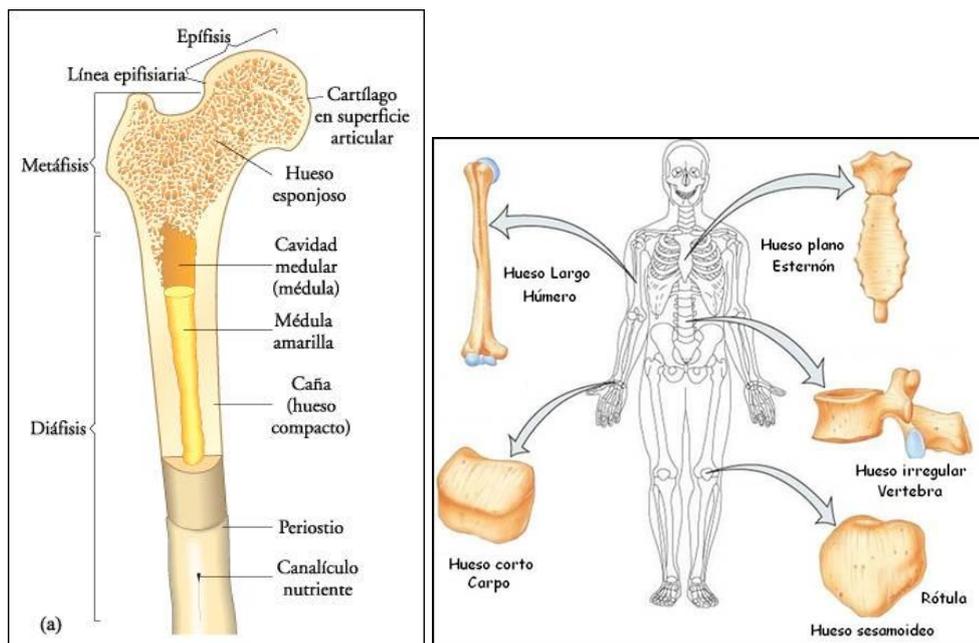


Figura 2. Tomada de

<http://www.etitudela.com/profesores/rma/celula/04f7af9d5f0eaff01/04f7af9d5f0eb610b/04f7af9d5f0eb860f/>

### 3.4 Células del hueso

En el tejido óseo se describen cinco tipos celulares: células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos, células de revestimiento y osteoclastos.

Las **células osteoprogenitoras** son células derivadas de las células mesenquimatosas, y su función consiste en diferenciarse de la mayoría de las demás células del tejido óseo, encontrándose ubicadas en las superficies del tejido. En el periostio, el endostio y en los vasos sanguíneos nutricios del tejido.<sup>4</sup>

Friedenstein (1973) dividió las células osteoprogenitoras en:

**a) Células precursoras osteogénicas determinadas**

Las células osteoprogenitoras determinadas están presentes en la médula ósea, en el endostio y en el periostio que recubre la superficie de los huesos. Tienen la capacidad intrínseca de proliferar y de diferenciarse en osteoblastos.

**b) Células precursoras osteogénicas inducibles.** Representan células mesenquimáticas presentes en otros órganos y tejidos (p.ej., mioblastos o adipocitos) que se pueden diferenciar en células formadoras de hueso cuando son expuestas a estímulos específicos.<sup>3</sup>

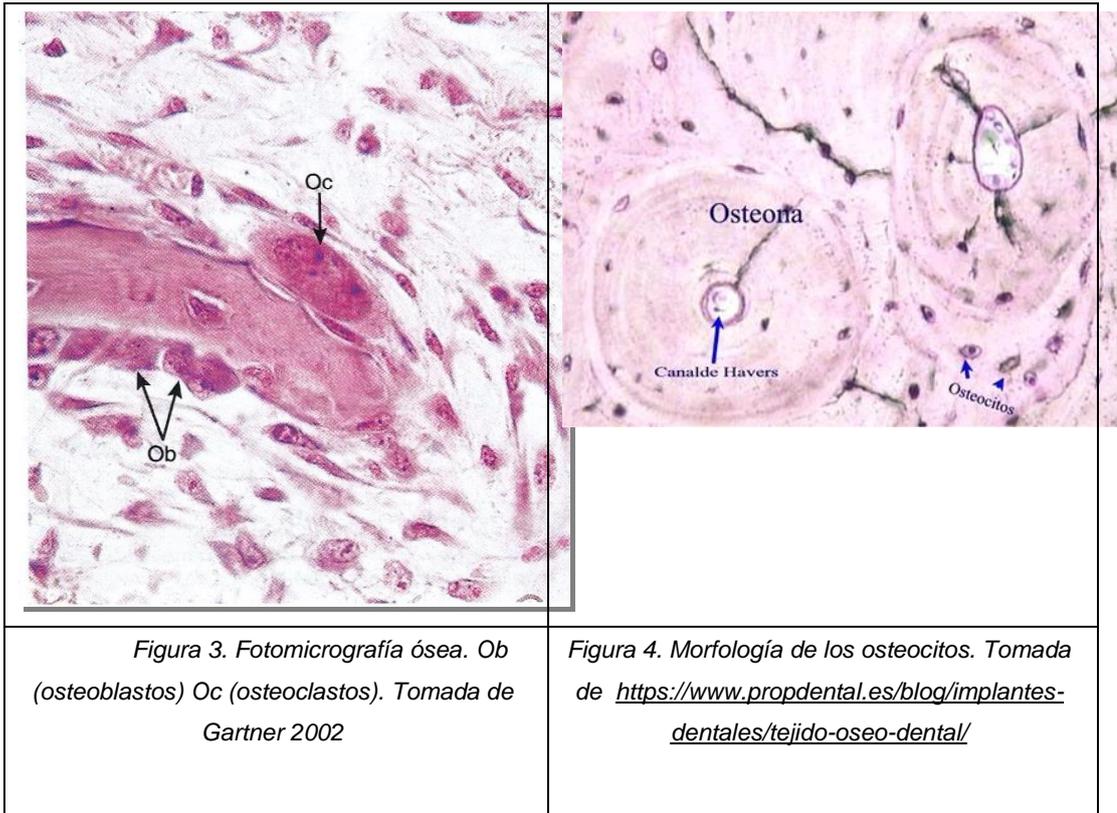
Los **osteoblastos** son las células primarias responsables de la formación del hueso; sintetizan la matriz extracelular (MEC) y controlan la mineralización de la matriz. Están ubicados sobre superficies de hueso que exhiben depósito activo de matriz. Los osteoblastos son células plenamente diferenciadas y carecen de capacidad para migrar y reproducirse. Por ende, para que pueda formarse hueso en un sitio dado deben migrar hacia ese sitio células progenitoras mesenquimáticas indiferenciadas (células osteoprogenitoras) para proliferar y convertirse en osteoblastos.<sup>3</sup>

Los osteoblastos tienen varias posibilidades en su ciclo de vida; dos terceras partes entran en apoptosis, alrededor de 30% se diferencian hacia osteocitos y cerca del 5% se tornan ya sea como células de revestimiento óseo o como osteoblastos inactivos. Se calcula que el osteoblasto es activo aproximadamente por un periodo de tres meses.<sup>4</sup> Y finalmente se pueden transformar en dos tipos de células diferentes: células de revestimiento óseo y osteocitos.<sup>3</sup>

Las **células de revestimiento óseo** son células alargadas que cubren una superficie de tejido óseo y no tienen actividad sintética.

Los **osteocitos** son células de forma estrellada atrapadas dentro de la matriz ósea mineralizada pero que permanecen en contacto con otras células del hueso por medio de delgadas prolongaciones citoplasmáticas. Están organizados como un sincitio que suministra un área de contacto muy grande entre las células y la parte no celular del tejido óseo. Esta disposición permite que los osteocitos participen en la regulación de la homeostasis del calcio en la sangre, perciban la mecánica y señalicen esta información para otras células del hueso.

La actividad formadora de hueso siempre está acoplada con la resorción ósea, que es iniciada y mantenida por los **osteoclastos**. Los osteoclastos son células multinucleadas que tienen su origen en células precursoras hematopoyéticas.<sup>3</sup> El osteoclasto además constituye la primera línea de defensa en el tejido óseo, lo que se explica en su condición de célula del sistema fagocítico del organismo, junto con otros tipos celulares como los macrófagos y monocitos (figura 3,4).<sup>4</sup>



### 3.5 Matriz ósea

Está formada por dos componentes: la matriz orgánica y la materia inorgánica.

#### 3.5.1 Matriz orgánica

La matriz orgánica o sustancia osteoide está constituida por colágeno tipo I (90%) cuyas fibras se disponen siguiendo las líneas de fuerza tensional, razón por la que el hueso es muy resistente a la tensión. La matriz contiene también pequeñas porciones de colágeno tipo III y IV. El 10% restante está constituido por sustancias no colágenas; de ellas el 8% son glucoproteínas, fosfoproteínas y proteoglucanos. El 2% restante está representado por enzimas (fosfatasa alcalina, colagenasa, etc.), productos extravasados de la sangre y por factores de crecimiento (el

factor osteoinductor –osteogenina-, TGF, FGF, etc.) que tienen parte de su reservorio en la matriz ósea.

Las sustancias de la matriz extracelular, son básicamente tres: a) glucoproteínas, b) proteínas que contienen ácido gamma carboxi-glutámico y c) proteoglicanos. Los compuestos más característicos en cada grupo son los siguientes:

a) Glucoproteínas:

- Osteopontina: su función es similar a la fibronectina como mediador de agregación celular.
- Osteonectina: glucoproteína ácida que tiene gran afinidad por el colágeno, se trata de una proteína específica del hueso, al unirse a la fibra colágena y al cristal de hidroxapatita proporcionan los núcleos de crecimiento de los cristales.
- Sialoproteína ósea: su participación exacta en el mecanismo de mineralización se desconoce aún; se cree que está asociada a la osteopontina y favorecería al receptor de la integrina en la superficie celular.
- Proteína morfogenética ósea (BMP): es una glucoproteína que promueve la síntesis de ADN y la proliferación celular.

b) Proteínas con ácido gamma carboxi-glutámico:

- Osteocalcina o proteína Gla ósea: es también secretada por los osteoblastos y se le considera una proteína de enlace del calcio al colágeno.
- Proteína Gla de la matriz: presente en la matriz ósea en la fase previa a la maduración, su concentración se ve estimulada por la vitamina D. Se le asocia a la regulación de la homeostasis del calcio.

c) **Proteoglucanos:**

Dentro de los proteoglucanos están: la decorina (PGII) y el biglicano (PGI). La función precisa de cada uno de los proteoglucanos se desconoce aún, pero son los encargados de favorecer y controlar el depósito de las sales de calcio.<sup>8</sup>

El hecho de que la matriz ósea se tiña con reactivo PAS (ácido periódico–Shiff) y muestre ligera metacromasia indica la presencia de glucosaminoglucanos sulfatados, principalmente sulfato de condroitina y sulfato de queratán.<sup>10</sup>

### **3.5.2 Matriz inorgánica**

El componente inorgánico de la matriz está constituido principalmente por cristales de hidroxiapatita, ricos en calcio y fósforo, los que se intercalan con las proteínas de la matriz osteoide; en estos cristales se pueden depositar otros tipos de elementos, como flúor, citrato, carbonato, magnesio, sodio, manganeso.<sup>4</sup>

El calcio y el fósforo existen principalmente en forma de cristales de hidroxiapatita, pero el fosfato de calcio también se encuentra en forma amorfa. Los cristales de hidroxiapatita (40 nm de largo por 25 nm de ancho y 1.5 a 3 nm de grosor) están dispuestos en una forma ordenada a lo largo de fibras de colágeno tipo I; 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 fundamental 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.<sup>10</sup>

Ambos componentes de la matriz, se encuentran en estrecha relación; con este fin, sobre el colágeno tipo I se depositan los diferentes tipos de cristales, lo que es favorecido por la presencia de un medio básico, y un

conjunto de enzimas entre los que se encuentra la fracción ósea de la fosfatasa alcalina, expresado por el osteoblasto.<sup>4</sup> Además su dureza y fuerza se deben a la conjunción de ambas matrices. Cuando se descalcifica el hueso (es decir, se elimina todo el mineral del hueso), conserva aún su forma original pero se torna tan flexible que puede doblarse como una pieza de caucho correoso. Cuando se extrae el componente orgánico del hueso, el esqueleto mineralizado mantiene todavía su forma original, pero se torna extremadamente frágil y puede fracturarse con facilidad.<sup>10</sup>

### **3.6 Hueso alveolar**

Localizado en la cavidad bucal, es la porción del maxilar y la mandíbula que forma y sostiene a los alveolos dentarios. Se forma cuando el diente erupciona a fin de proveer la inserción ósea para el ligamento periodontal; desaparece de manera gradual una vez que se pierde el diente.

El proceso alveolar consiste en lo siguiente:

1. Una tabla externa de hueso cortical formado por hueso haversiano y laminillas óseas compactadas.
2. La pared interna del alveolo, constituida por hueso compacto delgado llamado hueso alveolar.
3. Trabéculas esponjosas, entre esas dos capas compactas que operan como hueso alveolar de soporte.
4. Hueso basal, el cual es la porción de la mandíbula ubicada en sentido apical pero sin relación con los dientes (Figura 5).<sup>7</sup>

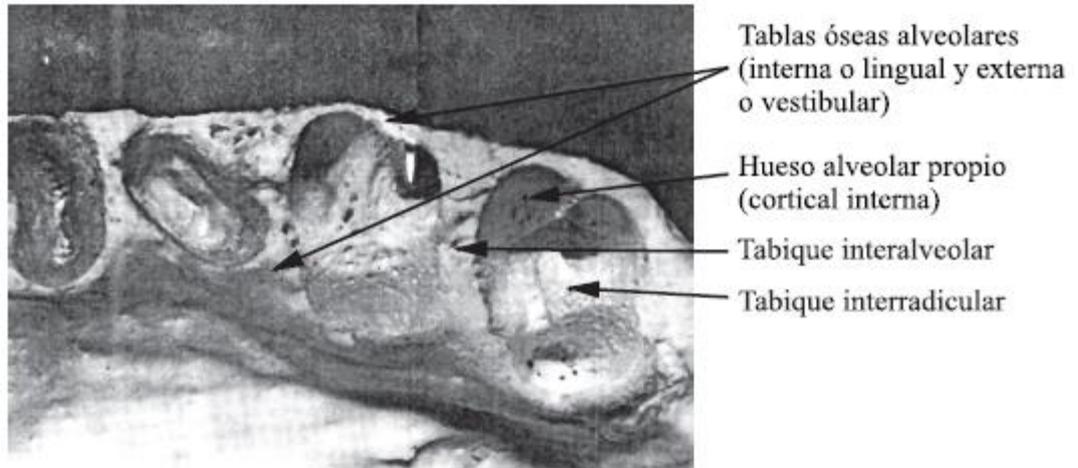


Figura 5. Morfología del hueso alveolar. Tomada de <http://qsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library>

### 3.7 FISIOLÓGÍA DE LA CICATRIZACIÓN Y LA REMODELACIÓN ÓSEA.

#### 3.7.1 Cicatrización ósea

Una lesión ósea puede causar daño y destrucción de la matriz ósea, muerte celular y desgarros en el periostio y endostio.<sup>10</sup>

La cicatrización de un tejido dañado suele conducir a la formación de un tejido diferente del original en cuanto a la morfología y la función. Este tipo de curación se denomina reparación. Por otra parte, para describir una curación que conduce a la restauración completa de la morfología y la función se utiliza el término regeneración tisular. La cicatrización del tejido óseo incluye tanto fenómenos de regeneración como de reparación, lo que depende de la naturaleza de la lesión.<sup>3</sup>

La reparación de las lesiones óseas se divide en: fase inflamatoria, de reparación y modelado.

- Fase inflamatoria.

En los primeros (1 a 2 días) después de la lesión, hay ruptura de vasos sanguíneos del periostio y de los músculos y tejidos blandos adyacentes, que producen una notable hemorragia. Se presenta una importante necrosis ósea en el sitio de la lesión, debido a la ruptura de los grandes vasos en el hueso y la interrupción de la continuidad de

los vasos corticales (es decir, los conductos de Volkman y de Havers). El hueso muerto se caracteriza por la ausencia de osteocitos y lagunas osteocíticas vacías.

Entre el 2do al 5to días, la hemorragia forma un coágulo de gran tamaño, que debe ser reabsorbido para que la fractura pueda curarse. La formación de nuevos vasos ocurre en la periferia de este coágulo. Al final de la primera semana, casi todo el coágulo se ha organizado por la invasión de vasos sanguíneos y el desarrollo temprano de fibrosis. El hueso inicial, que es en todos los casos trabecular se forma después de 7 días. Este corresponde a hueso cicatricial. Dado que la formación de hueso requiere de un adecuado riego sanguíneo, empiezan a aparecer espículas de hueso trabecular en la periferia del coágulo. Las células mesenquimatosas pluripotenciales de los tejidos blandos y dentro de la médula ósea dan lugar a los osteoblastos, que sintetizan hueso trabecular. En casi todas las lesiones se forma cartílago, y en ocasiones se reabsorbe mediante osificación endocondral. El tejido de granulación que contiene el hueso se denomina callo.

- Fase de reparación

Se presenta en la primera semana después de la lesión y puede durar meses. En esta etapa, la inflamación aguda desaparece. Las células pluripotenciales se diferencian hacia fibroblastos y osteoblastos. La reparación se origina en la periferia hacia el centro de la lesión y tiene dos objetivos: 1) organizar y reabsorber el coágulo sanguíneo y, lo más importante; 2) la formación de nuevos vasos sanguíneos para la formación del callo, el cual es el puente para la reparación de la lesión. Los acontecimientos que conllevan a la reparación ósea son los siguientes:

1. Conjuntos de osteoclastos dentro de los conductos de Havers que forman los llamados conos de corte, que perforan la corteza a través del sitio de la lesión. Los nuevos vasos sanguíneos que acompañan al cono de corte, suministran nutrientes a estas

células y proporcionan más células pluripotenciales para la renovación celular.

2. Al mismo tiempo, el callo externo, el cual se encuentra en la superficie del hueso y está formada por periostio y células mesenquimatosas del tejido blando, continúan creciendo hasta llegar al sitio de la lesión.
  3. De manera simultánea, el callo interno o endóstico se forma dentro de la cavidad medular ósea y crece hacia afuera del sitio de la lesión.
  4. Los conos de corte corticales alcanzan el sitio de la lesión y en los extremos de los huesos comienzan a aparecer más romos y lisos.
  5. Lo mismo sucede en la cara endóstica de la corteza, conforme el callo interno adopta su respectiva forma en el sitio de la lesión.
  6. En las grandes zonas de cartílago, los vasos sanguíneos de reciente formación invaden el cartílago calcificado, después de lo cual la secuencia endocondral duplica la formación normal del hueso en la placa de crecimiento.
- Fase de remodelado.

Varias semanas después de la lesión, el crecimiento interno del callo ha sellado los extremos óseos e iniciado el proceso de modelado. En esta fase, el hueso es reorganizado hasta recuperar la corteza original (Figura 6).<sup>11</sup>

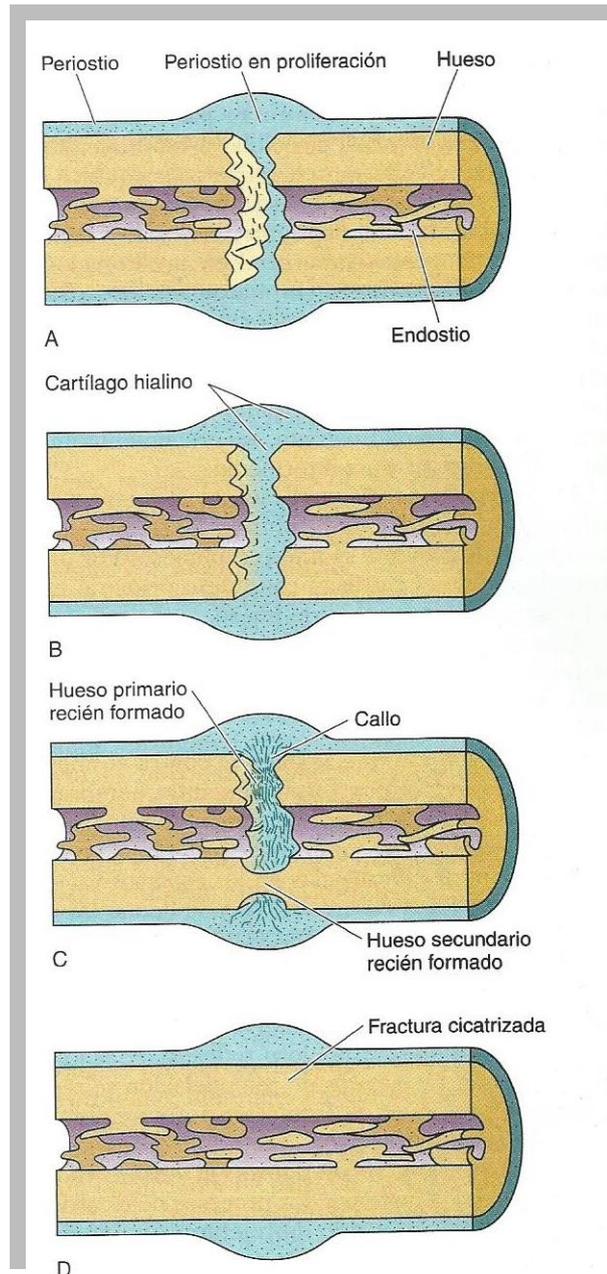


Figura 6. Esquema de los fenómenos que ocurren en la reparación de una lesión ósea.

Tomada de Gartner 2002.

### 3.7.2 Remodelación ósea

La fragilidad ósea puede ser resultado de un fallo en la formación del hueso, de un exceso de resorción o de una inadecuada formación de hueso en respuesta a un aumento de la resorción.<sup>12</sup>

El remodelado óseo es el mecanismo fisiológico por el que el hueso adulto se renueva constantemente a partir de la activación de las

unidades básicas multicelulares (UBMs), con el fin de reparar las microfisuras causadas por la fatiga y mantener intacta su estructura y funcionalidad.

Las UBMs constituyen morfológica y funcionalmente el tejido óseo. Contienen todos los elementos necesarios para su remodelado, y actúan de forma integrada y secuencial con la participación de los osteoclastos (derivados de células hematopoyéticas de la línea monocito-macrofágica) y los osteoblastos (de origen mesenquimal).

El osteocito, por su parte, es la célula capaz de activar osteoclastos u osteoblastos en respuesta a estímulos antagónicos en función de la carga local. Hay diversas teorías sobre cuál es el estímulo que activa al osteocito, parece que la más aceptada sería la propuesta por Parfitt, que propone que el estímulo se produce por el movimiento del fluido de las fibras que anclan el osteocito y las paredes óseas en los canalículos.

Cada UBM empieza su trabajo en un determinado tiempo y lugar dirigiéndose hacia la zona de hueso que requiere ser remplazada. Avanza a través de la superficie trabecular excavando y reemplazando el tejido. Los componentes celulares de la UBM, osteoclastos y osteoblastos, actúan de manera orquestada, completando cada ciclo de remodelación.

El ciclo comienza con la activación de la superficie del hueso en reposo, por mecanismos desconocidos, que atrae desde el torrente circulatorio a los pre-osteoclastos (precursores de los osteoclastos). La fase resortiva se inicia con la formación de las llamadas lagunas de Howship o fosas de resorción y termina con la apoptosis de los osteoclastos. El proceso de resorción es más rápido que el de regeneración, por lo que cualquier aumento en el ritmo de remodelado resultara en una pérdida de masa ósea.

Como consecuencia del remodelado óseo se liberan diversos marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MRO), que nos indican de forma indirecta en que situación está el proceso de formación/resorción. De ellos, los más empleados son los telopéptidos C y N, que son

porciones terminales de la triple hélice del colágeno tipo I. Un aumento de los productos de resorción indicaría un recambio óseo acelerado, manifestando un balance negativo en el remodelado con un incremento de pérdida ósea (Figura 7).<sup>12</sup>

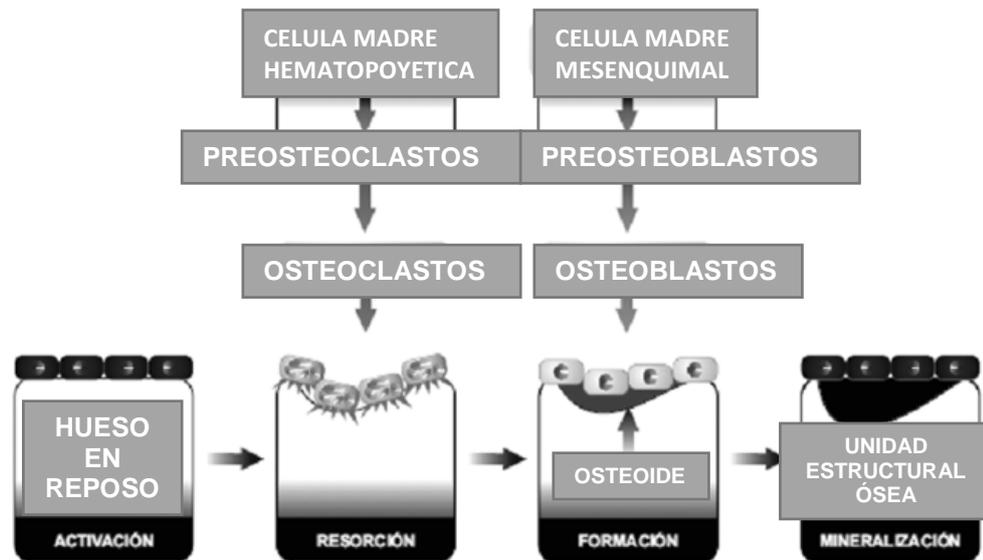


Figura 7. Remodelado óseo. Tomada de <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>

### 3.7.3 Papel inicial del mecanostato óseo.

El término mecanostato se refiere al modelo propuesto por Harold Frost para explicar el mecanismo patogénico por el que se regula el crecimiento y la pérdida del hueso en función de estímulos mecánicos que deforman localmente el mismo (fuerza, presión, torsión). Según este modelo, el aumento de la fuerza muscular ejercida sobre el hueso (durante el crecimiento o en respuesta al incremento de la carga) o la disminución de la carga (por inactividad o inmovilización) afectarán a la masa, al tamaño y a la resistencia del mismo de forma positiva o negativa, respectivamente. Así por estímulos mecánicos se pondría en marcha un sistema de retroalimentación que determinaría cuándo el hueso necesita más resistencia o cuando no es necesario.

El osteocito juega un papel fundamental como el mecano-sensor que transforma la señal mecánica en química y ésta, a su vez, produce la respuesta de los osteoblastos/osteoclastos.

Sin embargo los huesos son esencialmente biomecánicos, por lo tanto, el mecanismo de remodelado óseo está modulado tanto por factores mecánicos como no mecánicos; entre estos últimos, de los más importantes son los factores locales, autocrinos y paracrinos.<sup>12</sup>

#### **3.7.4 Teoría de la convergencia: el sistema RANK-RANKL-OPG.**

La remodelación ósea está a cargo de la acción combinada de los osteoclastos y los osteoblastos en una acción secuencial y antagónica aunque independiente, ambos estimulados y modulados por diferentes factores.

Tan sólo desde finales de los 90 se conocen los efectores finales de todo este proceso: el ligando del receptor activador del factor nuclear NF  $\kappa$ B (RANKL), su receptor natural (RANK) y la osteoprotegerina (OPG), todos ellos pertenecientes a la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF).

El RANKL es una proteína expresada por los osteoblastos y sus precursores bajo el control de hormonas, citoquinas y factores de crecimiento pro-resortivos. La unión del RANKL a su receptor natural en la superficie celular de osteoclastos y sus precursores, el RANK estimula la fusión de los pre-osteoclastos, promueve la adherencia de los osteoclastos al hueso, activa su función y aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis. La OPG es, a su vez, una proteína sintetizada por los osteoblastos, que actúa como un receptor señuelo impidiendo la unión de RANKL. De este modo, la OPG impide cada una de las acciones del RANK-RANKL, produciendo una disminución del número de osteoclastos y aumentando así su apoptosis. Teniendo en cuenta los efectos antagónicos de las proteínas RANKL y OPG, es fácil entender que la remodelación ósea dependa en última

instancia del equilibrio entre ambas, que, a su vez, está influido por los múltiples factores.

Los osteoclastos, como se ha dicho antes, derivan de precursores mononucleares de la línea monocito-macrofágica. Para su diferenciación en osteoclastos maduros es precisa la expresión del factor estimulante de colonias de macrófagos (CSF-M) por los osteoblastos del estroma, en una acción sinérgica. Además, para completar el proceso de diferenciación se requiere la expresión del RANKL por los osteoblastos y del RANK por los precursores de los osteoclastos. Los osteocitos regularían el reclutamiento y la función de los osteoclastos induciendo la expresión del RANKL por las células osteoblásticas. Los osteoclastos, a su vez, son capaces de regular positiva o negativamente las funciones de los osteoblastos (Figura 8).<sup>12</sup>

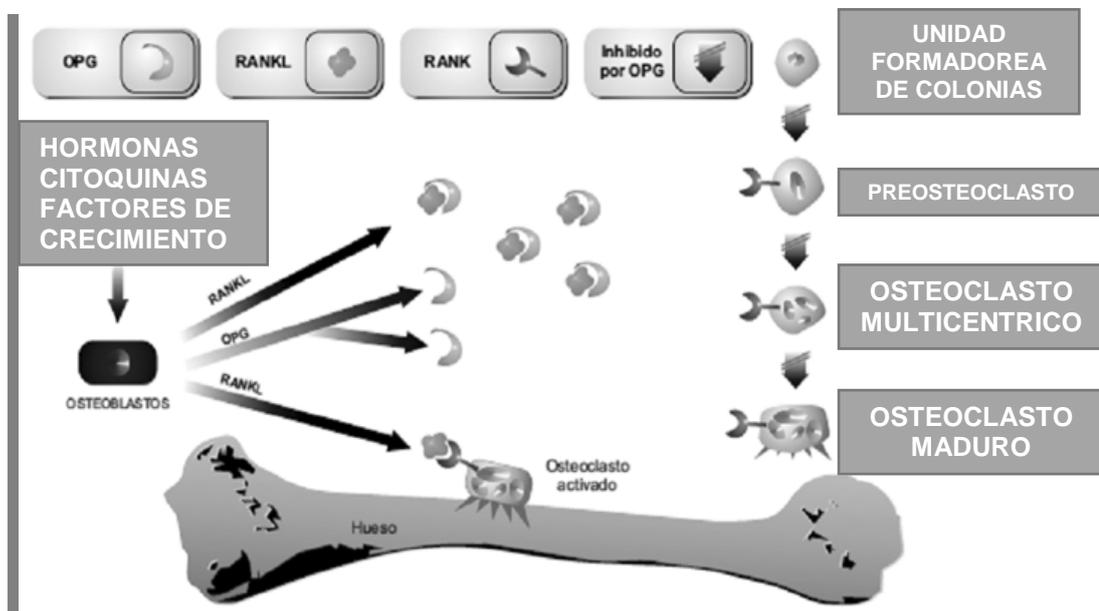


Figura 8. Sistema RANK-RANKL-OPG. Tomada de <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>

### **3.8 Factores que afectan la cicatrización ósea.**

Una variedad de situaciones sistémicas pueden afectar la densidad local del hueso y, en definitiva, influir sobre el sostén del diente o el volumen de hueso. La duración de cada fase de la cicatrización, depende también de la edad del paciente, el sitio de la lesión, el estado general de salud del paciente y su estado nutricional.<sup>11</sup>

Entre las enfermedades que afectan la masa ósea figuran la osteopenia, la osteoporosis y la diabetes mellitus.

Existen además ciertos factores que pueden interferir sobre la formación de hueso como por ejemplo:

- Falta de proliferación vascular en la herida.
- Estabilización incorrecta del coágulo y tejido de granulación en el defecto.
- Crecimiento dentro de la lesión de tejido “no óseo” o tejido fibroso, con elevada actividad proliferativa.
- Contaminación bacteriana.<sup>3</sup>

Otro factor considerado importante en la cicatrización es la influencia farmacológica, es decir, el consumo de fármacos que afecten este proceso. Dentro de los fármacos relacionados con la alteración de la cicatrización se encuentran las sustancias anti-resorción, específicamente los bifosfonatos, ya que al ser potentes inhibidores de los osteoclastos, su uso prolongado puede suprimir el recambio óseo y comprometer la curación, incluso de microlesiones fisiológicas dentro del hueso.<sup>11</sup>

## **4. BIFOSFONATOS**

### **4.1 Fórmula y generalidades**

Los Bifosfonatos, en la actualidad pertenecen a la clase de fármacos antiresortivos de uso más amplio. Los cinco Bifosfonatos de uso más frecuente (los denominados aminobifosfonatos) son: en primer lugar el

alendronato (ácido alendrónico), risendronato (ácido risedrónico), ibandronato (ácido ibandrónico), pamidronato (ácido pamidrónico) y zoledronato (ácido zoledrónico).<sup>13</sup>

Constituyen un grupo importante de fármacos que se utilizan en el tratamiento de los trastornos del remodelado óseo, como la osteoporosis, la enfermedad de Paget, Osteopenia, Osteogénesis imperfecta, osteoporosis juvenil y de las metástasis óseas e hipercalcemia en los procesos malignos.<sup>14</sup>

Se caracterizan por ser un grupo de fármacos similares estructuralmente al pirofosfato inorgánico en el que el enlace P-O-P se sustituye por un enlace P-C-P más resistente a la hidrólisis enzimática de las fosfatasas alcalinas y con una gran afinidad para unirse a la hidroxiapatita del hueso evitando su disolución. Su estructura molecular muestra tres dominios funcionales: Dominio P-C-P (es el gancho de unión al compuesto mineral), Cadena lateral R1 (determinante de la fijación a la hidroxiapatita), y Cadena R2 (determinante de la potencia de unión al mineral óseo (figura 6)).<sup>15</sup>

Se clasifican en función de la cadena lateral unida al átomo de carbono, la cual les confiere la variación de la actividad biológica y de la distinta potencia antirresortiva, dividiéndose en:

- 1) Nitrogenados o aminobifosfonatos (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato y Zoledronato): inhiben las enzimas de la vía del mevalonato, en concreto la farnesilpirofosfato-sintetasa. Son los más potentes, este grupo es el más relacionado con la producción de Osteonecrosis de los Maxilares.
- 2) No nitrogenados (clodronato y etidronato): son incorporados a los análogos no hidrolizables del ATP haciéndose citotóxicos y bloqueando la función del osteoclasto hasta su destrucción.

Este tipo de fármaco presenta un potente efecto inhibitor de la reabsorción ósea, por lo que promueve la apoptosis y limita el desarrollo de los osteoclastos, disminuye la apoptosis sobre los osteoblastos, y

también presenta propiedades antiangiogénicas al reducir el EGF (factor de crecimiento del endotelio) circulante (figura 9).<sup>16</sup>

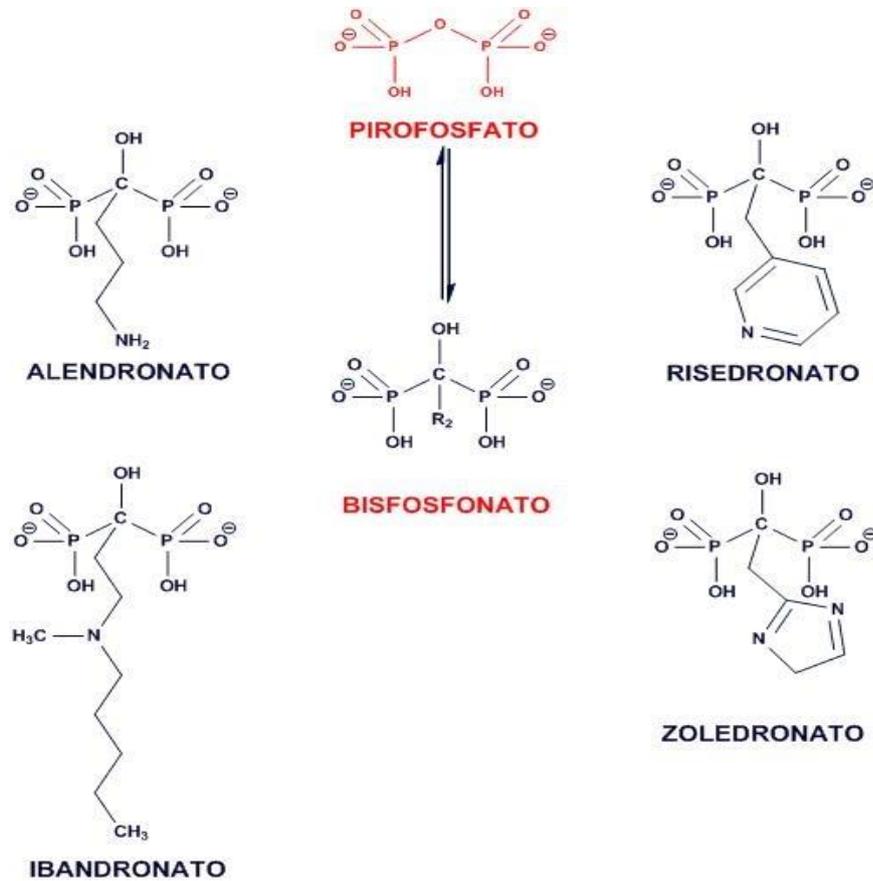


Figura 9. Estructura química de los bifosfonatos. Tomada de: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceticos/informes-tecnicos/bisfosfonatos-informe-tecnico>

## 4.2 FARMACOCINÉTICA

### 4.2.1 Absorción

El alendronato, el risedronato y el ibandronato son administrados por vía oral, para la osteoporosis, aunque se absorbe menos del 1% de la dosis administrada. El alendronato y el risedronato pueden tomarse una vez al día o una vez a la semana, mientras que el ibandronato se administra con una pauta mensual.<sup>14</sup>

La absorción cruza el tracto gastrointestinal principalmente por la vía paracelular. Por ejemplo, el alendronato se absorbe mejor en segmentos del tracto gastrointestinal con una superficie más larga, como el yeyuno, el duodeno o el ilion.<sup>17</sup>

Cuando los Bifosfonatos se administran por vía intravenosa, estos van a entrar directamente al torrente sanguíneo. Por el contrario, los Bifosfonatos que se administran por vía oral se absorben en el intestino delgado, aunque en muy poca cantidad, solamente, entre un 1% y un 10% del fármaco va a estar disponible para llegar al tejido óseo.<sup>19</sup>

La absorción de estos fármacos se altera por los alimentos, sobre todo por la leche, por lo tanto, los bifosfonatos se han de tomar con 180 a 250 ml de agua, al menos 30 min (60 min en el caso del ibandronato) antes del desayuno o de ingerir otros fármacos.<sup>18</sup>

#### **4.2.2 Distribución**

El intervalo de concentración sanguínea es de 0.1 a 0.5 mg/ml y la unión a proteínas plasmáticas es de 70-80%. La albúmina es la proteína predominante que se une a estos fármacos. Esta unión está regulada por el pH y la concentración de calcio.

Una vez que los Bifosfonatos se encuentran en la circulación sanguínea, su concentración disminuye rápidamente sin importar su potencia, esto dificulta cuantificar la dosis absorbida. Sin embargo, debido a que el tejido óseo fija una gran parte de la droga disponible sistémicamente y que la única vía de eliminación es por excreción renal, se puede utilizar la medida de concentración del fármaco en el tejido óseo o en la orina para realizar un estimado de la cantidad de la dosis absorbida.

La cantidad de esta droga en tejidos no calcificados disminuye al 63%, a los 5 minutos de su administración, y a un 5% después de 1 hora.

Un patrón similar es evidente en el hueso, donde cerca del 30% de la dosis se puede encontrar 5 minutos después de la administración, puede

alcanzar un 60-70% de la dosis después de 1 hora y un remanente constante por las siguientes 72 horas.

La distribución de estos fármacos en el hueso es determinada por el flujo sanguíneo y favorecida por los sitios de depósito del esqueleto bajo resorción activa. Es mejor la absorción en el hueso esponjoso en comparación con el hueso compacto y de la misma manera es mayor en la metáfisis en comparación con la diáfisis.<sup>17</sup>

### **4.2.3 Metabolismo**

Estudios recientes han demostrado que los bifosfonatos no son metabolizados. Tras la administración de una dosis de cualquier bifosfonato, se demostró, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, que las dosis no son modificadas y se excretan por medio de la orina sin alteraciones.

Algunos bifosfonatos como el clodronato pueden ser metabolizados in vitro produciendo un análogo de ATP, esto podría desempeñar un papel en el mecanismo de acción de este fármaco.

Debido a su alta potencia, las dosis orales relativamente bajas usadas clínicamente producen concentraciones plasmáticas de bifosfonatos que caen por debajo del límite de cuantificación fiable. Por lo tanto la ausencia del metabolismo de estos fármacos demostró algo esencial en el mecanismo de farmacocinética de este compuesto, dado que la concentración en plasma después de la administración oral no puede ser cuantificada.<sup>17</sup>

### **4.2.4 Excreción**

Los bifosfonatos se eliminan rápidamente del plasma, debido sobre todo a que se unen ávidamente con la hidroxapatita del mineral óseo. Una vez unidos al hueso, se eliminan en un plazo que puede variar entre unas horas a algunos años. La eliminación del organismo se realiza principalmente por depuración renal, principalmente por filtración

glomerular, razón por la cual no deben administrarse en los pacientes con trastornos renales graves.<sup>14</sup>

Cerca del 30-40% es eliminado por la orina 24 horas después de la administración y aproximadamente un 60-70 % es depositado en el hueso.<sup>15</sup>

El fármaco se libera entonces lentamente de los depósitos en el hueso, lo que representa una eliminación prolongada de varias fases. La vida media de los bifosfonatos está relacionada con la tasa de recambio óseo, por lo tanto la vida media es de aproximadamente 300-1000 días. La excreción renal parece involucrar un sistema de secreción activa con una tasa máxima de 25 mg/min/kg.<sup>17</sup>

### **4.3 FARMACODINAMIA**

En lo que respecta al mecanismo de acción celular y molecular, los bifosfonatos se pueden agrupar en dos grandes clases:

1. Compuestos simples, que son muy parecidos al pirofosfato (por ejemplo etidronato). Se incorporan en análogos del ATP que se acumulan dentro de los osteoclastos y facilitan su apoptosis.
2. Bifosfonatos potentes que contienen nitrógeno (por ejemplo alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato). Estos fármacos evitan la resorción ósea interfiriendo en el anclaje mediante prenilación de las proteínas de superficie celular con la membrana del osteoclasto, unión que es necesaria para la fijación de este al hueso.<sup>18</sup>

#### **4.3.1 Inducción de la apoptosis en los osteoclastos.**

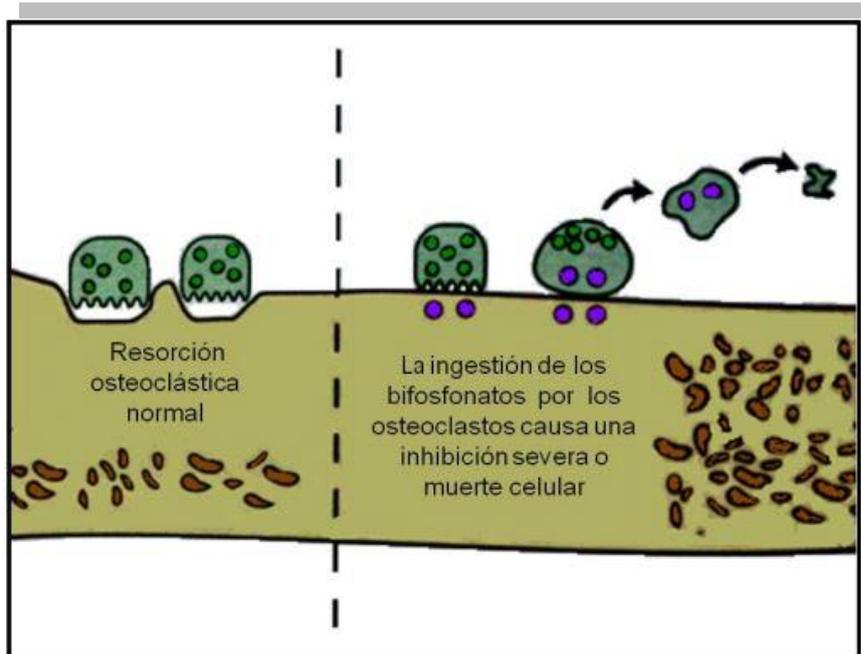
Se ha reportado que los bifosfonatos inducen a la apoptosis de los osteoclastos. La apoptosis es una forma de muerte celular que puede diferenciarse de la necrosis en los cambios en la morfología

(condensación nuclear, condensación de la cromatina y fragmentación nuclear) así como la compleja secuencia de eventos bioquímicos

En los estudios de Hughes et. al., después del tratamiento con clodronato, pamidronato o risedronato se han observado las características morfológicas de la apoptosis celular en osteoclastos de ratones aislados in vitro y en osteoclastos en cortes histológicos tratados con bifosfonatos. Además, la escisión de ADN también pudo demostrar en los osteoclastos apoptóticos en secciones de tejido utilizando el ensayo de TUNEL. Selander et. Al. también reportaron que la muerte celular apoptótica puede ser inducida en los osteoclastos aislados con tratamiento de clodronato.

La apoptosis desencadenada por bifosfonatos no se restringe a los osteoclastos, ya que también se ha demostrado apoptosis en líneas celulares de mieloma humano bajo tratamiento con varios bifosfonatos que contienen nitrógeno in vitro.

Aunque es posible que los bifosfonatos inhiban la resorción ósea por la apoptosis de los osteoclastos. La apoptosis puede ser un evento tardío y es quizás más probable que los bisfosfonatos inhiban otras vías metabólicas que son importantes para la función de los osteoclastos y su supervivencia. La interferencia con tales vías puede impedir la función normal de los osteoclastos (inhibiendo así la resorción ósea) y en última instancia conduce a la muerte celular de los osteoclastos (figura 10).<sup>19</sup>



*Figura 10. Apoptosis de los osteoclastos. Tomado de Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. History, etiology, prevention, and treatment. Canada: Quintessence Publishing Co, Inc; 2007.150p.*

#### **4.3.2 Conversión a metabolitos de bifosfonatos.**

Como resultado de trabajos recientes, se han propuesto dos distintos mecanismos moleculares por los que los bisfosfonatos afectan a los osteoclastos. En los estudios de los bifosfonatos sobre la ameba *Dictyostelium*, cuyo crecimiento es inhibido por los bisfosfonatos, se encontró que algunos, son convertidos en análogos no hidrolizables de ATP. Los Bifosfonatos que son metabolizados de esta manera contienen cadenas laterales cortas R1 y R2, que va a hacer que se parezcan a la estructura original del pirofosfato. En otros estudios con lisados libres de células a partir de células de mamífero (que también puede incorporar los mismos bisfosfonatos en nucleótidos AppCp), se encontró que la incorporación de los bisfosfonatos en análogos de nucleótidos se produce por los miembros de la familia de aminoacil-tRNA sintetasas. Estas enzimas catalizan una reacción reversible en la que un aminoácido se condensa con ATP para formar un aminoaciladenilato, con la liberación concomitante de pirofosfato (reacción 1). Ya que esta reacción es reversible, parece que los bisfosfonatos con cadenas laterales cortas R1

y R2 (que más se asemejan a pirofosfato en la estructura) pueden reemplazar al pirofosfato en la parte post-reacción (reacción 2). Esto resulta en la condensación de un bisfosfonato (PCP) con un aminoaciladenilato, para formar un análogo de ATP (AppCp).<sup>19</sup>

#### **4.3.3 Inhibición de la vía del mevalonato y de prenilación de proteínas.**

A diferencia de los bifosfonatos no aminados, los bifosfonatos aminados no van a ser metabolizados, sino que van a inhibir de manera directa enzimas de la vía del mevalonato, en particular la farnesilpirofosfato sintetasa, una enzima que participa en la síntesis del colesterol. El colesterol es un lípido primordial que se va a utilizar como componente de la membrana celular y para la síntesis de metabolitos importantes. La formación del colesterol constituye varias etapas, en donde la primera se considera que finaliza con la formación del mevalonato.<sup>19</sup>

La inhibición de la vía del mevalonato va a prevenir la biosíntesis de compuestos isoprenoides, el farnesilpirofosfato y el geranilgeranilpirofosfato. Estos compuestos son necesarios para la prenilación de proteínas del tipo Ras, Rho, Rab y Rac ligandos de GTP, las cuales son indispensables para la función del osteoclasto. La inhibición de la prenilación proteínica y la interrupción funcional de dichas proteínas reguladores va a producir la pérdida de actividad de los osteoclastos y la inducción final de la apoptosis.<sup>20</sup> La prenilación consiste en la transferencia de un grupo lipídico farnesil o geranilgeranil a un residuo de cisteína de la porción carboxilo terminal de una proteína. Esto va a dar origen a una proteína farnesilada o geranilgeranilada. Hasta ahora, las proteínas preniladas identificadas en general son enzimas de guanósín trifosfato (GTPasas), de las cuales, la mayoría son geranilgeraniladas. Estas son proteínas de señalización que regulan una variedad de procesos celulares importantes para la función de los osteoclastos, entre los que están el control de la morfología celular, la

señalización de las integrinas y la apoptosis, entre otras.<sup>20</sup> La prenilación es un requerimiento necesario para el funcionamiento correcto de estas proteínas, debido a que el grupo lipídico prenilo sirve para anclarlas a la membrana celular y también pueden participar en las interacciones entre proteínas.

Por todo lo anterior, los bifosfonatos aminados van a ser más potentes en su acción que los no aminados. Esto se debe a que no son metabolizados y que afectan diversas enzimas de la vía del mevalonato, circunstancia que evita la biosíntesis de las proteínas necesarias para la formación y la función de los osteoclastos, que inhibe la resorción ósea y por consiguiente el remodelado óseo (figura 11).<sup>21,22</sup>

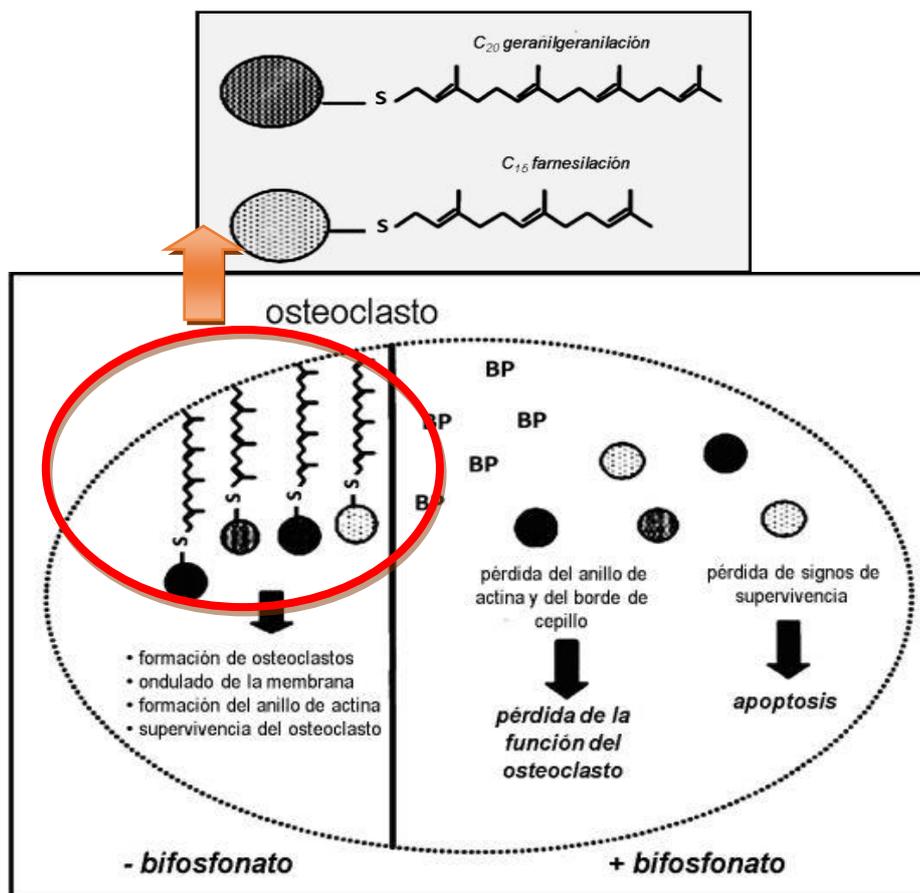


Figura 11. La toma celular de bifosfonatos aminados (BP) por los osteoclastos provoca la inhibición de la vía del mevalonato y la pérdida de las proteínas preniladas, lo que causa la pérdida de la función del osteoclasto y la muerte celular por apoptosis. Tomado de Rogers et al., 2000.

#### **4.4 Usos terapéuticos**

Las indicaciones de los Bifosfonatos han sufrido una gran evolución desde que se empezaron a utilizar en el tratamiento de varios desórdenes óseos y del metabolismo del calcio. Gracias a la predilección de los bifosfonatos por el tejido óseo y a su habilidad para inhibir la resorción del mismo, tienen una gama amplia de indicaciones en el tratamiento de diversas osteopatías con alteraciones en el metabolismo óseo.

Actualmente las principales indicaciones de los BFF son:

- 1.- En la osteoporosis postmenopáusica y la inducida por corticoesteroides. En estos procesos el BFF más utilizado ha sido el alendronato, que evita la aparición de fracturas patológicas.
- 2.- En la enfermedad de Paget, para mejorar la morfología ósea y disminuir el dolor.
- 3.- En la hipercalcemia asociada a malignidad, tratando de corregir la hipercalcemia, reducir el dolor, prevenir el desarrollo de lesiones osteolíticas y fracturas.
- 4.- En metástasis óseas del cáncer de mama, de próstata y pulmón, para aliviar el dolor, evitar las fracturas y la hipercalcemia.
- 5.- En el mieloma múltiple, para reducir la patología ósea asociada como los colapsos vertebrales y las fracturas, y también del dolor óseo.

Además puede usarse en niños con Osteogénesis imperfecta y otros desordenes osteogénicos, después de un trasplante de corazón, y para la prevención de pérdida ósea y erosiones en la artritis reumatoide.<sup>16, 19,23</sup>

## **5. EFECTOS PATOLÓGICOS DE LOS BIFOSFONATOS SOBRE EL HUESO Y LA CICARIZACIÓN ÓSEA ALVEOLAR.**

### **5.1 Osteonecrosis de los Maxilares (ONM)**

Los bifosfonatos se pueden administrar por vía oral o intravenosa, y en ambos casos pueden aparecer como efecto secundario en la cavidad bucal la presencia de Osteonecrosis de los Maxilares (ONM).

La American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) define esta enfermedad como la exposición de tejido óseo maxilar o mandibular, que persiste durante más de 8 semanas, en un paciente con tratamiento previo o concomitante con Bifosfonatos y sin antecedentes de radioterapia en los maxilares.<sup>16</sup>

Para explicar la aparición de la ONM se han propuesto dos teorías, una relacionada con la acción de los Bifosfonatos sobre el recambio óseo y otra por su efecto antiangiogénico.<sup>24</sup>

La teoría principal señala que la ONM estaría facilitada por el cese de la remodelación ósea por el efecto inhibitor sobre los osteoclastos. Los bifosfonatos se concentrarían en gran cantidad en los huesos maxilares, ya que tienen un mayor aporte sanguíneo que otros huesos y un intercambio óseo más rápido, relacionados con su gran actividad y con la presencia de dientes.

Esta circunstancia unida a la aparición frecuente de patologías dentales, tratamientos odontológicos y la fina mucosa que recubre el hueso maxilar, explicarían por qué esta condición osteonecrótica se manifiesta especialmente en estos huesos. El mantenimiento del remodelado óseo es crítico para mantener la viabilidad ósea. Si se disminuye severamente la función osteoclástica, los osteocitos no son reemplazados y tampoco se mantiene la red capilar ósea, posibilitando la aparición de una necrosis ósea avascular.

La rotura de la mucosa oral, bien por una ulceración traumática o por un acto quirúrgico, provoca una necrosis ósea local que va a progresar cuando fracasa la cicatrización ósea.<sup>25</sup>

La otra hipótesis etiopatogénica se basa en evidencias experimentales, según las cuales los Bifosfonatos potentes, también inhiben la neoangiogénesis capilar, disminuyendo la formación de capilares e inhibiendo los factores de crecimiento endoteliales, favoreciendo la necrosis avascular. Sin embargo esta no debe ser la única causa, ya que no se ha asociado a la utilización de otras drogas antiangiogénicas más potentes que los Bifosfonatos.<sup>26</sup>

Puede aparecer de forma espontánea o secundaria a procedimientos quirúrgicos conservadores (por ejemplo la exodoncia, implantes, cirugía periodontal, endodoncia, etc.) y según su estadio clínico puede permanecer asintomática o acompañarse de dolor, en algunos casos se presenta sin una exposición ósea clara predominando el dolor.<sup>27</sup>

Ahora bien, la ONM se puede clasificar según su estadio clínico en:

- ❖ Tipo 1: exposición ósea asintomática, sin signos clínicos de inflamación ni infección.
- ❖ Tipo 2: exposición ósea con infección, dolor, eritema e inflamación de la mucosa, con o sin supuración.
- ❖ Tipo 3: exposición ósea con infección, dolor, inflamación, difícil de tratar con antibioterapia y que se acompaña de uno o más de los siguientes signos (fractura patológica, fístula cutánea, secuestro óseo, osteolisis extensible hasta el borde inferior de la mandíbula)<sup>16</sup>

### **5.1.1 Factores de riesgo relacionados con la aparición de ONM.**

Los factores de riesgo relacionados con la aparición de ONM se pueden dividir de la siguiente manera:

#### 1) Factores relacionados con el fármaco:

- Potencia del Bifosfonato: los más potentes como el pamidronato y zolendronato son los que presentan mayor riesgo de inducir ONM
- Duración del tratamiento: suele presentarse en pacientes que han tomado bifosfonatos intravenosos incluso por un tiempo inferior a 1 año. En cambio, en los bifosfonatos orales este tiempo aumenta, llegando a superar los 3 años.

#### 2) Factores locales:

- Cirugía dentoalveolar
- Trauma por prótesis
- Anatomía local
- Abscesos periodontales
- Estado sistémico del paciente

#### 3) Otros factores o enfermedades concurrentes: alcohol, tabaco, diabetes, raza, edad, quimioterapia, higiene oral deficiente, entre otros.

Aunque la incidencia exacta de ONM es desconocida, se estima que el riesgo en pacientes tratados con Bifosfonatos orales es de 0,7 personas por cada 100,000 por año de exposición a Alendronato (bifosfonato oral más prescrito). Esta incidencia es mucho menor comparada con los bifosfonatos endovenosos (0,8- 12%).<sup>24</sup>

### **5.1.2 Recomendaciones para la prevención de la ONM asociada a bifosfonatos.**

#### **BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS**

- Antes y durante los tres primeros meses de administración.

1) Diagnosticar la existencia de focos infecciosos, presentes o futuros y proceder a su inmediato tratamiento.

2) Realizar los tratamientos conservadores necesarios, si el paciente precisara la realización de exodoncias se deberá empezar su plan de tratamiento con este acto quirúrgico, al objeto de generar un intervalo de tiempo prudencial (15-20 días) entre la exodoncia y la primera administración intravenosa del Bifosfonato. Evitar realizar cirugía implantantes.

3) Evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protésicos (especialmente sobre las superficies linguales de la mandíbula), torus o exóstosis de gran tamaño (especialmente en pacientes con prótesis removibles).

- Durante la administración del tratamiento intravenoso.

1) Ante la presencia de un foco infeccioso el tratamiento de conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo trauma periapical y periodontal.

2) Evitar realizar cualquier tipo de cirugía oral e implantológica.

- Después del tratamiento intravenoso.

1) Motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente durante largo tiempo.

2) Evitar realizar cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del BFF.<sup>28</sup>

## BIFOSFONATOS ORALES

- Antes de la administración.

Los especialistas en salud oral tienen un plazo de 3 años para alcanzar un óptimo estado de salud oral. Durante este período se podrá realizar todo tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, comenzando por los que requieran un mayor compromiso en el remodelado óseo.

- Durante la administración del Bifosfonato oral.

Pacientes con menos de tres años de tratamiento, sin factores de riesgo.

1) No es necesario suspender el Bifosfonato.

2) Se puede realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador (implantología).

- Pacientes con menos de tres años de tratamiento, con factores de riesgo y Pacientes con más de tres años de tratamiento, con o sin factores de riesgo.

1) Se recomienda suspender el BFF durante un periodo de tres meses antes de realizar cualquier tipo de cirugía oral. La reincorporación del tratamiento se realizará cuando la cicatrización de la cirugía efectuada haya concluido, en el caso de la cirugía implantológica se recomienda un plazo mínimo de tres meses.

2) Se aconseja la determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C terminal del colágeno tipo I.<sup>28</sup>

En cuanto al tipo de ONM por la que este cursando el paciente, actualmente se proponen los siguientes planes de tratamiento.

### Tipo 1

- ✓ Suspender el Bifosfonato, si fuese posible, por parte del especialista que lo prescribió.
- ✓ Enjuagues con clorhexidina (0.12% o 0.2%) cada 12 horas durante 15 días.
- ✓ Control evolutivo a los 15 y a los 30 días, revisando si hay incremento o disminución en el tamaño de la exposición.

### Tipo 2

- ✓ Suspender el Bifosfonato, si fuese posible, por parte del especialista que lo prescribió.
- ✓ Enjuagues con clorhexidina (0.12% o 0.2%) cada 12 horas durante 15 días.
- ✓ Administración de AINES y antibioterapia oral: amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mg cada 12 horas durante 15 días o levofloxacino 500 mg, cada 24 horas durante 15 días.
- ✓ Control evolutivo a los 15 y 30 días.

### Tipo 3

- ✓ Suspender el Bifosfonato, si fuese posible, por parte del especialista que lo prescribió.
- ✓ Administrar antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina según lo indicado para el estadio 2.
- ✓ Eliminar el secuestro óseo (si fuese posible) y, si precisara, extraer los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0.2% y cierre del defecto con material reabsorbible.
- ✓ Control evolutivo a los 15 y 30 días.<sup>16</sup>

## 6. CONCLUSIONES

El tejido óseo tanto a nivel orgánico como tisular es una estructura dinámica, es decir, sus células y matriz mineralizada se encuentran en constante recambio, adaptación e incluso reparación de ser necesario. Los factores ambientales, así como los farmacológicos son importantes en la homeostasis ósea. Los bisfosfonatos afectan de manera particular el proceso de recambio y cicatrización ósea. Las vías principales por las que estos compuestos afectan al hueso son al inducir la apoptosis de los osteoclastos, la conversión de metabolitos de bisfosfonatos y la afección de la vía metabólica de mevalonato. Al afectar el recambio y cicatrización a nivel celular se trasciende a nivel clínico, ya que en pacientes que reciben estos fármacos se debe tener sumo cuidado en los tratamientos y patologías que impliquen o afecten al hueso. Las medidas preventivas cuando una historia clínica fue correctamente elaborada en este tipo de pacientes favorecerá la calidad de vida ampliamente.

## 7. REFERENCIAS

1. Marx RE. A decade of biphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014; 29: e247-e258.
2. Licata AA. Discovery, Clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005; 39 (4): 668-677.
3. Lindhe J. *Periodontología clínica e implantología odontológica*, 5° ed., Buenos Aires, ED. Medica Panamericana, 2009, vol. 1, Pp: 86-94
4. Cediel J, Cárdenas MH, Payan C, Villegas V, Sánchez C. *Manual de histología, tejidos fundamentales*. Colombia, ED. Universidad del Rosario, 2009, Pp: 180-187
5. Mackie EJ, Tatarczuch L, Mirams M. The skeleton: a multi-  
functional complex organ: the growth plate chondrocyte and  
endocondral ossification. *J endocrinol*. 2011; 211 (2): 109-21
6. Percival CJ, Richtsmeier JT. Angiogenesis an intramembranous  
osteogenesis. *Dev Dyn*. 2013;242 (8):909-22
7. Carranza F, Newman M. *Periodontología clínica*. 11°ed, España,  
ED. McGraw-Hill, 2012, Pp: 46-53
8. Gómez de Ferraris ME. *Histología, embriología e ingeniería tisular  
bucodental*, 3°ed, México, ED. Médica Panamericana, 2009, Pp:  
383-389
9. Welsch U. *Histología*, 2°ed, Madrid, ED. Médica Panamericana,  
2008, Pp: 146
10. Gartner L. *Texto atlas de Histología*, 2°ed, México, ED Mac Graw  
Hill, 2002, Pp:132-151
11. Rubin R. *Patología: Fundamentos Clinicopatológicos en Medicina*,  
6°ed, España, ED. Wolters Kluwer, 2001, Pp: 1217-1224
12. Bilbao N, Sánchez C, Gil A. Regulación del metabolismo óseo a  
través del sistema RANK-RANKL-OPG, *Revista de Osteoporosis y  
Metabolismo Mineral*. 2011;3(2): 105-112

13. Golan D. Principios de farmacología: bases fisiopatológicas de tratamiento farmacológico, 3<sup>o</sup>ed, México, ED. Wolters Kluwer, 2012, Pp: 553-555.
14. Clark M, Richard F. Farmacología, 5<sup>o</sup>ed, España, ED. Wolters Kluwer Lippincott, Williams and Wilkins, 2012, Pp: 365-367
15. Goodman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, Vol. II, 9<sup>o</sup>ed, México, ED. Mc Graw Hill Interamericana, 1996, Pp: 1635-1643
16. Sánchez Y, Tejerina JM, Sicilia A, Tejerina P. Repercusión de los bifosfonatos durante el tratamiento odontológico: incidencia de osteonecrosis de los maxilares, prevención y actitud terapéutica. *Cient Dent* 2010;7(2):89-97
17. Porras A, Holland S, Gertz B. Pharmacokinetics of Alendronate. *Clin Pharmacokinetic*. 1999;36(5): 315-328
18. Rang H, Dale M. Farmacología, 5<sup>o</sup> ed, España, ED. Elsevier, 2012, Pp: 437-441
19. Russell R, Croucher P, Rogers M. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and Clinical uses. *Osteoporos Int*, 1999 Suppl. 2:s66-s80
20. Green JR. Zoledronic acid: pharmacologic profile of a potent niphosphonate. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2005;690 (10):2439-2448
21. Rusell RG, Rogers MJ. Biphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999;25(1): 97-106
22. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, et al. Celular and molecular mechanism of action of biphosphonates. *Cancer*. 2000;88 (suppl 12): 2961-2978
23. Ponte N, Fresco R, Aguirre JM. Bifosfonatos y patología oral I. aspectos generales y preventivos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:226-30
24. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws:

Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.

25. Carter G, Goss AN, Doeckel C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005;182:413-5.
26. Migliorati CA. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:135.
27. Ruggiero S, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102:433-41.
28. Junquera LM. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), aprobado por la Comisión Científica de la SECOM el 22 de Mayo de 2008. [www.secom.org](http://www.secom.org).