



## Área Rehabilitación Oral

# Osteonecrosis de los maxilares y bifosfonatos. Revisión.

AUTORA

**DRA. ISABEL R. BONGIOVANNI**

### RESUMEN

La osteonecrosis de los maxilares es la necrosis y exposición del hueso de la mandíbula y el maxilar, asociada al consumo de bifosfonatos. Estos son una familia de drogas que se utiliza en el tratamiento de alteraciones óseas causadas principalmente por tumores malignos (mama y próstata) y osteoporosis. No existe irradiación previa. El hueso macroscópicamente se ve sucio avascular. El objetivo de este artículo es profundizar el conocimiento sobre los bifosfonatos, factores causales de las lesiones.

Palabras Clave: Bifosfonatos - osteonecrosis.

### ABSTRACT

*The osteonecrosis of the jaw is the bone necrosis and exposure of the jaw bone and the maxilla, associated with the consumption of bisphosphonates. These are a family of drugs used in the treatment of bone disorders caused principally by malignant tumors (breast and prostate) and osteoporosis. No prior irradiation. Macroscopically, the bone looks avascular and dirty. The aim of this paper is to enhance the knowledge about bisphosphonates, which are the causal factors of injuries.*

*Key words: bisphosphonates - osteonecrosis*

### INTRODUCCIÓN

Desde 2003 (9, 10) a 2009 se reportaron al menos 865 casos de ONM atribuidos a estos agentes. El 96% de estas publicaciones se asocia con administración intravenosa de pamidronato y zoledronato, mientras que el 4% se ha asociado con bifosfonatos orales, especialmente el alendronato. La mandíbula se ha visto mayormente afectada con 63% a 68% de los casos, 24% a 28% el maxilar, y 4,2% ambos maxilares. La región posterior de la mandíbula en el área de molares es el sitio más frecuente con 65% de los casos. (1, 2) El primer bifosfonato (BF) se sintetizó en Alemania en 1865. En 1966 el doctor Herbert Fleisch descubrió que los pirofosfatos inorgánicos prevenían la calcificación de los fluidos corporales mediante su unión a los cristales de hidroxiapatita, o sea la inhibición de la

disolución de la hidroxiapatita in vivo. (3) También reportó que las formas orales de pirofosfato son inactivadas por las fosfatasas secretadas en la mucosa gastrointestinal. En un intento por encontrar análogos del pirofosfato para prevenir la resorción ósea en ciertos padecimientos del metabolismo óseo, se estudiaron drogas como los difosfonatos, ahora llamados bifosfonatos, que toleraron la ruta oral. (18,3) La ONM fue definida como tal en el año 2007 por la Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral (ASBMR) (13,14) como una entidad caracterizada por tres requisitos: toma previa de bifosfonatos, presencia de hueso expuesto o necrótico en la región maxilar de más de 8 semanas de evolución, y ausencia de radioterapia previa en esa zona. Tradicionalmente, la ONM ha sido relacionada con el uso de

bifosfonatos intravenosos en pacientes con antecedentes de neoplasias con metástasis, siendo escasa su aparición secundaria al uso de bifosfonatos orales. En los últimos años, el creciente uso de bifosfonatos orales para el tratamiento de la osteoporosis ha aumentado el número de casos descritos de ONM. En determinadas patologías, como la artritis reumatoide, (15) donde el desarrollo de osteoporosis grave ha obligado a instaurar un tratamiento con bifosfonatos orales, se ha observado también la aparición de ONM.

### FARMACOLOGÍA DE LOS BIFOSFONATOS

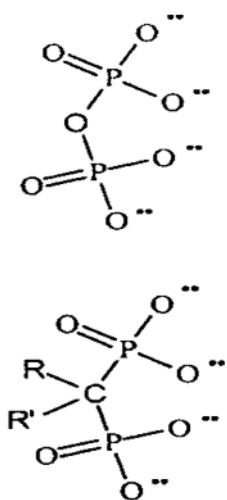
Los bifosfonatos son análogos químicamente estables de pirofosfatos inorgánicos, resistentes a la descomposición por hidrólisis enzimática. Los efectos biológi-

## Osteonecrosis de los maxilares y bifosfonatos. Revisión

Dra. Isabel R. Bongiovanni

cos de los bifosfonatos sobre el metabolismo del calcio se atribuyen originalmente a sus propiedades físico-químicas sobre los cristales de hidroxiapatita. Además de estos procesos pueden contribuir a su efecto global, su accionar sobre las células, probablemente más importantes, especialmente para los compuestos de mayor potencia. Actúan como inhibidores de la resorción ósea. La presencia de un átomo de nitrógeno en posiciones críticas de la cadena lateral de su estructura química potencia su actividad máxima.

Los bifosfonatos presentan en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esta estructura les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite fijarse con gran avidez a la superficie de los cristales de hidroxiapatita con una rápida y eficiente unión del fármaco a la superficie mineral ósea. Su acción primordial consiste en inhibir la resorción ósea mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos. (4,11) Estructura del pirofosfato y bifosfonato:



Figuras 1 y 2.

### ESTRUCTURA QUÍMICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Los bifosfonatos son análogos de la molécula de pirofosfato en que el átomo de oxígeno se ha sustituido por el átomo de carbono y la dos valencias libres del átomo de carbono por los radicales R y R' (Figuras 1 pirofosfato y 2 bifosfonato). El R es generalmente un grupo hidroxilo y el R' una cadena hidroxycarbonada (fosfato cálcico) por inhibir la formación, agregación y disolución de estos cristales. (16) Estos efectos físico-químicos explicarían el mecanismo por el cual los bifosfonatos inhiben la mineralización ósea. Los bifosfonatos también inhiben la resorción ósea. El radical R' es el que determina básicamente la potencia antirresortiva del fármaco. La existencia de una amina primaria (pamidonato y alendronato) aumenta la potencia y la metilación del grupo amino o la inclusión de un heterociclo (ibandronato y zoledronato) la aumenta todavía más. (16) Hoy también se considera la posibilidad de que los bifosfonatos también actúen interfiriendo por algún proceso bioquímico a nivel celular. La diana molecular de los bifosfonatos no se conoce con certeza, es probable que actúen también sobre más de una diana molecular. (17) La principal diana de los bifosfonatos son los osteoclastos, y parece ser que son cuatro los mecanismos indicados en su acción:

- Inhibir la formación de osteoclastos, impidiendo su diferenciación.
- Disminuir la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea.
- Reducir la vida de los osteoclastos por aumento de la apoptosis.
- Inhibir la actividad de los osteoclastos: varios estudios muestran que los bifosfonatos actúan intracelularmente, penetrando en los osteoclastos por un mecanismo de picnocitosis o fagocitosis, afectando procesos bioquímicos que alteran el citoesqueleto, provocando alteraciones morfológicas y disminuyendo la

secreción de ácido y la actividad enzimática. No se conocen con certeza las dianas moleculares de los bifosfonatos. Podrían ser las enzimas tirosinfosfatasas y las que intervienen en la síntesis del colesterol. También se considera posible que los bifosfonatos actúen inhibiendo los osteoclastos a través de la acción sobre otro tipo de células: osteoblastos, macrófagos y células tumorales. (17,18)

- Osteoblastos: regulan la actividad de los osteoclastos. Los bifosfonatos actúan sobre los osteoblastos modulando la liberación de factores solubles que regularían tanto la osteoclastogénesis como la actividad osteoclástica. Algunos estudios apuntan a que los bifosfonatos inhiben la liberación de interleuquina 6, proteína que presenta propiedades osteoclástogénicas y estimuladoras de la resorción ósea. (15)

- Macrófagos: estas células liberan gran variedad de citoquinas que podrían estar implicadas en el proceso de resorción ósea, tales como la interleuquina 6. Estudios in vitro muestran que los macrófagos se ven inhibidos en su función y proliferación bajo la acción de los bifosfonatos. (15,19)

- Células Tumorales: se ha observado que los bifosfonatos, particularmente el clodronato, reducen la incidencia de metástasis óseas y viscerales. Los bifosfonatos nitrogenados (aminobifosfonatos), en estudios recientes, han demostrado promover la apoptosis de no sólo los osteoclastos sino también de las células tumorales. El clodronato, al no ser aminobifosfonato, actúa por otro mecanismo diferente. Inhibe la liberación de factores de crecimiento (TGF  $\beta$  y otros péptidos) por parte de los osteoclastos. Estos factores de crecimiento se liberan durante la resorción ósea y actúan sobre las células tumorales, estimulando su proliferación y la producción de factores osteolíticos como la PTH- rP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea, que estimula los osteoclastos, provocando la

## Osteonecrosis de los maxilares y bifosfonatos. Revisión

Dra. Isabel R. Bongiovanni

Nombre	Potencia	Fórmula Química
<b>Etidronato</b>	1	(1-hidroxietiliden) - bf
<b>Clodronato</b>	10	(diclorometilen) - bf
<b>Tiludronato</b>	10	(4-clorofenil (tio)-metilen) - bf
<b>Pamidronato</b>	100	(3-amino - 1hidroxipropiliden) - bf
<b>Alendronato</b>	1000	(4-amino - 1- hidroxibutiliden) - bf
<b>Risedronato</b>	5000	(1- hidroxil - 2-(3- piridinil) - eutiliden) - bf
<b>Ibandronato</b>	10000	(1- hidroxil - (3 - metilpenilamino) propiliden) - bf
<b>Zolendronato</b>	20000	(1-hidroxil-2-(1 H-imidazol-1-il) etiliden) - bf

*Bifosfonato (bf) (20)*

Tabla 1

disolución ósea. Los bifosfonatos inhibirán este proceso. Otro factor antitumoral sería el sinergismo entre bifosfonatos y agentes citotóxicos. Los bifosfonatos producen un cambio en el microambiente del frente de invasión celular, alterando la adhesión e invasión de las células tumorales. Los fármacos citotóxicos actúan inhibiendo la proliferación de las células. (20)

### POTENCIA DE LOS PRINCIPALES BIFOSFONATOS

(Ver tabla 1)

### FARMACOCINÉTICA

Los bifosfonatos se absorben, almacenan y excretan sin alteración generalmente. La estructura P – C – P hace a la molécula muy resistente a la hidrólisis enzimática. El radical R' sí puede experimentar algún tipo de hidrólisis enzimática y ser metabolizado. (20,3)

### ABSORCIÓN

Estos compuestos por vía oral se absorben con dificultad, variando su biodisponibilidad del 1% al 10 %. Una pequeña parte se absorbe en el estómago y el resto por difusión pasiva en el intestino delgado. La presencia de hierro y calcio disminuye significativamente su disponibilidad por formación de complejos insolubles.

### DISTRIBUCIÓN

Presentan una semivida de eliminación en plasma de 0.5 a 2 horas. Entre el 20% y el 80% de la dosis absorbida. Se fija en el hueso 20% del clodronato, 50% de etidronato, más del 50% de alendronato y pamidronato; el resto se elimina por vía renal.

### METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Los bifosfonatos son resistentes a la hidrólisis y se eliminan por vía renal. El aclaramiento renal es de 130ml/min. La semivida de eliminación de los bifosfonatos fijados en el hueso es superior a los 10 años y es probable que una parte quede retenida en el hueso por toda la vida. Podría ser que en el hueso se transformen en una forma inactiva y se sigan liberando con la misma resorción del hueso. (18,3)

### USOS CLÍNICOS DE LOS BIFOSFONATOS

Como agente antiosteolítico en pacientes con resorción ósea como:

- Enfermedad de Paget.
- Osteólisis tumoral: carcinoma de mama o carcinoma de próstata con metástasis óseas.
- Prevención de la Osteoporosis.
- Tratamiento de la Osteoporosis postmenopáusica tratada con esteroides.
- Hipercalcemia por carcinoma.
- Carcinoma de riñón.

- Mieloma múltiple.
- Como inhibidores de calcificaciones y osificaciones ectópicas. (23, 8, 24, 25)

### EFFECTOS ADVERSOS

- TRASTORNOS GASTROINTESTINALES: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas, dispepsias y esofagitis. (23, 26)

- FIEBRE Y SÍNDROME PSEUDOGRIPIAL: se observa luego de la administración de bifosfonatos que tienen en su estructura molecular un átomo de nitrógeno. Se presenta una pirexia transitoria de 1°C a 2°C acompañada de síndrome pseudogripal que desaparece progresivamente a partir de las 48 horas. (27)

- HIPOCALCEMIA: todos la pueden producir en mayor o en menor grado. (28,23)

- INHIBICIÓN DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA:

la administración continua de etidronato puede interferir en la mineralización ósea. Por ello la administración es intermitente. (18, 20, 26)

### SOBREDOSIS CON BIFOSFONATOS Y TRATAMIENTO

Se deben esperar signos y síntomas de hipocalcemia (hormigueo, parestesia, tetania, convulsiones), ulceración, inflamación y/o hemorragia gastrointestinal. (26, 29, 30)

### PARÁMETROS A EVALUAR

- E.C.G. continuo y constantes vitales.
- Niveles de calcio sérico.
- Hemograma, electrolitos, función renal y estado hídrico en pacientes con sospecha de sangrado intestinal o hipotensión. (26)

### CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia renal grave. (Cl cr menor de 35 ml/min)
- Alergia a los bifosfonatos.
- Trastornos gastrointestinales. (acalasia, reflujo gastroesofágico)
- Embarazo y lactancia. (18)

**Osteonecrosis de los maxilares y bifosfonatos. Revisión**

Dra. Isabel R. Bongiovanni

**CONCLUSIONES**

En estos últimos años se ha asociado la ONM con el uso de los bifosfonatos. En casos de carcinomas que metastatizan en hueso, como el cáncer de mama y próstata, provocando la osteólisis del mismo; los bifosfonatos combinados con quimio-

terapia y hormonoterapia mejoran la calidad de vida de los pacientes. El uso como preventivo de la descalcificación debe ser criteriosamente evaluado. Es importante incorporar en la historia clínica del paciente si toma o tomó bifosfonatos y por cuanto tiempo, esto permite decidir qué

tipo de tratamiento se puede realizar. Si se presentan lesiones clínicas semejantes a otras patologías, conociendo si consumió bifosfonatos por tiempo prolongado, podemos diagnosticar la ONM y abordar el tratamiento correspondiente de la misma.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. ACTA BIOMED 2006. 77:109-17. Osteonecrosis de los Maxilares.
2. STAFF-REVISTA. Sociedad de Investigación Osea y del Metabolismo mineral (SEIOMM) Madrid, 2009 Editorial Edicomplet.
3. FLEISH H, RUSSELL RG, FRANCIS MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969;165:1262-4.
4. AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA. Versión impresa ISSN 0213-1285 Av Odontostomatol v.24 n.3 Madrid mayo-jun. 2008 <http://dx.doi.org/10.4321/S0213-12852008000300004>. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literature Bisphosphonate related to osteonecrosis of the jaws. Literature review).
5. FARM. HOSP. 2000; 24(2):74 - 82.
6. FLEISCH H. Bisphosphonates in Bone Disease. From the laboratory to the patient, 3 er ed. Berna: The Parthenon Publishing Group; 1997:1-163.
7. GONZALEZ J, FLOREZ J. Farmacología del calcio y del fósforo y de su regulación. Mediavilla, eds. Farmacología humana. Barcelona: Masson; 1997:977-9.
8. BERENSON JR, LICHTENSTEIN A, PORTER L, DIMOPOULOS MA, BORDONI R, GEORGE S ET AL. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *Journal Clinical Oncology* 1998;16:593-02.
9. MERIGO E, MANFREDI M, MELETI M, GUIDOTTI R, RIPASARTI A, ZANZUCCHI E, D'ALEO P, CORRADI D, CORCIONE L, SESENNA E, FERRARI S, POLI T, BONANINIL M, VESCOVI P. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed* 2006; 77:109-17.
10. WANG J, GOODGER NM, POGREL MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-7.
11. EILEMANN K, SJOGREN P, BANNING AM, JENSEN D. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. *Clin J Pain* 1989; 5:291-294.
12. RUGGIERO SL, MEHROTRA B, ROSENBERG TJ, ENGROFF SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
13. MARX RE, STERN D. Oral and maxillo-facial pathology: a rationale for diagnosis and treatment. 1st ed, chapter 2. Carol Stream, IL: Quintessence 2003;2:36-8.
14. MIGLIORATI CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular necrosis of bone. *J Clin Oncol* 2003; 21:4253-4.
15. SCAND Y RHEUMATOL. 1998; 27:38-41.
16. GONZALEZ J, FLOREZ J. Farmacología del calcio y del fósforo y de su regulación. En: Florez J, Armijo JA; Mediavilla, eds. Farmacología humana. Barcelona: Masson; 1997:977-9.
17. RODAN GA. Mechanisms of action of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs* 1996;38:375-88.
18. FLEISCH H. Bisphosphonates: mechanism of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
19. ROGERS MJ, WATTS DJ, RUSSELL RG. Overview of bisphosphonates. *Cancer* 1997;80:1652-60.
20. ROSEN CJ, KESSENICH CR. Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs* 1996;51:537-51.
21. MUNDY GR, YONEDAT. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N. England J Med* 1998;339:398:400.
22. DIEL IJ, SOLOMAYER, COSTA SD, GOLLAN C, GOERNER R, WALLWIENER D, ET AL. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N England J Med* 1998;339:357-63.
23. CATÁLOGO DE ESPECIALIDADES FARMACEÚTICAS 99. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1999.
24. BERENSON JR, LICHTENSTEIN A, PORTER L ET AL. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.
25. BERENSON JR, ROSEN LS, HOWELL A ET AL. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases *Cancer* 2001;91:1191-200.
26. GELMAN CR, RUMACK BH, HESS AJ, EDS. *Grusdex Systems*. Englewood, Colorado: Micromedex, Inc, vol 103, 2000.
27. LACY C, ARMSTRONG LL, INGRIM NB, LANCE LL. *Drug Information Handbook*, 5 ed. Hudson: Lexi-Comp Inc; 1997-98:44, 493,947.
29. BISPHTHOSPHONATES. EN PRFITT K, SWEETMAN SC, BLAKE PS, PARSONS AV, EDS. *Martindale. The complete drug reference*, 32. Eds. Massachusetts: Pharmaceutical Press; 1999:734-44.