

## OSTEONECROSIS: ANALISIS BIBLIOGRAFICO DE COMPLICACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS (BF)

OSTEONECROSIS: LITERATURE ANALYSIS OF CLINICAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH ANTIRESORPTIVE DRUGS (BF)

Reyna Yuritz Rodríguez-Mota\*, Fátima Luna-Cordero, Lorena B. Ulloa- Bedia, Marco T. Bernal-Eliás, Horacio Álvarez-Chairez, Carlos Bermúdez-Jiménez

Unidad Académica de Odontología, Universidad Autónoma de Zacatecas, México.

Correo electrónico: reynarodriguezmota4546@gmail.com

### Resumen

Los bifosfonatos son un conjunto de medicamentos antirresortivos utilizados en tratamientos de diversas patologías y alteraciones que afectan el metabolismo óseo. Son compuestos sintéticos análogos de la molécula de pirofosfato endógeno, en la que la estructura P-O-P es sustituida por P-C-P y la presencia de este doble grupo fosfórico le da resistencia a la hidrólisis. Datan del siglo XIX, en el uso clínico es una historia de química y farmacología es en parte nacida de la investigación dental. Como complicación clínica tenemos la osteonecrosis del maxilar (ONM) que es una condición degenerativa causada por la pérdida de la irrigación sanguínea generando la muerte de tejidos, haciendo de esta manera que el hueso se fracture y la articulación colapse.

**Palabras clave:** Antirresortivo, osteonecrosis, bifosfonatos, óseo, osteoclastos.

### Abstract

Bisphosphonates are a group of antiresorptive medications used in the treatment of various pathologies and disorders that affect bone metabolism. They are synthetic compounds analogous to the endogenous pyrophosphate molecule, in which the P-O-P structure is replaced by P-C-P and the presence of this double phosphoric group gives it resistance to hydrolysis. Dating back to the 19th century, in clinical use it is a history of chemistry and pharmacology that is partly born of dental research. As a clinical complication we have osteonecrosis of the jaw (ONJ), which is a degenerative condition caused by the loss of blood supply, generating tissue death, thus causing the bone to fracture and the joint to collapse.

**Keywords:** Antiresorptive, osteonecrosis, bisphosphonates, bone, osteoclasts.

## Introducción

Los bifosfonatos son un conjunto de medicamentos antirresortivos utilizados en tratamientos de diversas patologías y alteraciones que afectan el metabolismo óseo especialmente de maxilares, debido a su uso prolongado (Vidal *et al.*, 2014). Debido a que el hueso es un órgano complejo que contiene una matriz orgánica, sirve como estructura o andamiaje para el depósito de diversas sales de calcio y es el principal reservorio de minerales e iones del organismo por lo cual el uso de estos fármacos puede impactar en la calidad de vida de los pacientes (Escobar López *et al.*, 2007).

Se realizó una revisión de literatura de artículos y documentos oficialmente avalados, los cuales tienen una antigüedad que no excede los 5 años, que nos proporcionan información verídica y la más relevante sobre el tema de interés en PubMed, Medigraphic, Google Scholar, Elsevier se utilizaron las palabras: Antiresortive AND osteonecrosis AND bisphosphonates.

## Fármacos antirresortivos

El hueso es una forma especial de tejido conectivo fisiológicamente mineralizado, que se renueva constantemente en respuesta a hormonas, fuerzas mecánicas y envejecimiento; está formado por células vivas y muertas incrustadas en la matriz orgánica mineralizada, compuesta de colágeno tipo I, proteoglicanos y proteínas no colagenosas. En general, los fármacos antirresortivos tienen un mecanismo de acción es disminuir el remodelado y reabsorción ósea inhibiendo la diferenciación y función de los osteoclastos o aumentando su apoptosis (Báez Madrigal *et al.*, 2021).

## Antecedentes de los bifosfonatos

Los bifosfonatos los cuales son medicamentos empleados en enfermedades como la osteoporosis, osteopenia, e incluso, en algunos tipos de cáncer. Son com-

puestos sintéticos similares a la molécula de pirofosfato endógeno, en la que la estructura P-O-P ha sido reemplazada por la P-C-P; y la presencia de este doble grupo fosfórico le brinda resistencia a la hidrólisis (Rea *et al.*, 2024).

A principios del siglo XX la industria química utilizó los bifosfonatos como agentes anticorrosivos y antisarro por su capacidad de inhibir la formación de depósitos de calcio en varias superficies. Los primeros estudios con bifosfonatos en medicina se realizaron en el año 1966 pero fue hasta el año 1969 que los bifosfonatos aparecieron en el marco de la medicina. Posteriormente en los años setenta se introdujo el primer bifosfonato con fines terapéuticos y en los años noventa, el pamidronato se presentó en el mercado como alternativa para tratar la osteoporosis posmenopáusica, la enfermedad de Paget, la hipercalcemia tumoral maligna, las metástasis óseas y el mieloma múltiple. En el año 2001, la FDA aprobó el uso de los bifosfonatos de tercera generación pamidronato y zoledronato para el tratamiento de la hipercalcemia. Dos años más tarde se registró la aparición de osteonecrosis asociado a estos últimos bifosfonatos de tercera generación (Cotom Toc *et al.*, 2023).

## Clasificación de los BF

Podemos clasificar los antirresortivos en 5 grupos principales, bifosfonatos, calcitonina; estrógenos, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos; y anticuerpos monoclonales humanos, que actúan contra el receptor activador del ligando del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) (Esteve *et al.*, 2016).

Los bifosfonatos pueden clasificarse: Según su estructura química, permite agrupar a los bifosfonatos en dos grandes grupos, en función de la presencia o no de un grupo nitrogenado en su composición, los cuales se resumen en la Tabla 1. (Fia-

llos *et al.*, 2022).

Tabla 1. Clasificación de los bifosfonatos.

TIPO	GENERACIÓN	BIFOSFONATO	ADMINISTRACIÓN
No nitrogenados	1era generación	Etidronato	ORAL
		Clodronato	ORAL/IV
		Itiludronato	ORAL
Nitrogenados	2da generación	Pamidronato	ORAL
		Alendronato	IV
		Ibandronato	ORAL/IV
		Risendronato	ORAL
		Zolendroanto	IV

Fuente: Fiallos *et al.*, 2022

Los bifosfonatos presentan una gran afinidad por el calcio facilitando su unión a la matriz ósea, la hidroxiapatita. En los procesos de remodelación ósea, estos fármacos son captados por las células osteoclasticas en su citoplasma, produciendo la inhibición de su función, así como la inducción de la apoptosis o muerte celular (Polymeri *et al.*, 2015).

### Mecanismos de acción de los BF

Inhibición de la calcificación: ahora se ha descubierto que los bifosfonatos también pueden perjudicar la mineralización de los tejidos calcificados normales, como el hueso, el cartílago, la dentina, el esmalte y el cemento. Inhibición de la resorción ósea: tienen acciones directas sobre los osteoclastos, donde inhiben su actividad en la superficie ósea, y acortan el tiempo de vida de los mismos. Efectos antitumorales: No sólo inhiben la proliferación e inducen la apoptosis de células cancerosas cultivadas, sino que además interfieren en la adhesión de las células cancerosas a la matriz ósea e inhiben la migración y la invasión de las células. Efectos antiangiogénicos: Particularmente el ácido zolendrónico, mediadas por la inhibición de los factores de crecimiento FGF y VEGF (Fiallos *et al.*, 2022).

En adultos, los bifosfonatos parecen suprimir la resorción ósea hasta 10 años después de la interrupción, en los niños más pequeños debido a mayor recambio óseo, la recuperación de los bifosfonatos reciclados del hueso es más corta. Los niños con OI tratados con bifosfonatos a temprana edad tienen un crecimiento normal o mejorado y se informa sobre la adquisición de hueso nuevo en estudios de fracturas de huesos largos después de la interrupción del tratamiento con pamidronato intravenoso (Báez *et al.*, 2021).

### Bifosfonatos y osteonecrosis

La patogénesis de la osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos (ONMRM) no está completamente definida. Se han señalado factores de riesgo locales y generales que propician o perpetúan la osteonecrosis. Clínicamente, la osteonecrosis por medicación se caracteriza por ser más frecuente en la mandíbula, existiendo zonas de tamaño variable de exposición ósea, que pueden ser asintomáticas o asociarse a dolor, edema de la mucosa circundante y fistulización múltiple. Las tasas de incidencia de la ONMRM para los pacientes que utilizan bifosfonatos intravenosos es superior a los de administración oral, con cifras que van desde un 0,8 % hasta un 12 %. En pacientes tratados por cáncer se reporta más la entidad que en los pacientes por osteoporosis (Cobian *et al.*, 2021).

La osteonecrosis se presenta en torno a 5-10% de los pacientes con cáncer tratados con BF, aunque varía según las series y la potencia del fármaco. Los maxilares son más susceptibles, pues el recambio del hueso alveolar es 10 veces mayor que en los huesos largos (Chi *et al.*, 2022).

La osteonecrosis de los OMRB es una patología caracterizada por la presencia

de hueso expuesto en la región maxilofacial por al menos ocho semanas en un paciente que recibe o ha recibido terapia con bifosfonatos y que no ha estado expuesto a radiación en cabeza y cuello (Vinitzky *et al.*, 2021).

### **Efectos secundarios**

En la ONMRM encontramos algunos otros efectos adversos comunes en los cuales encontramos los cardiovasculares: gastro-intestinales, musculo esquelético, dolor en las extremidades, neurológico (Pacoo *et al.*, 2022).

### **Odontología y su conocimiento sobre los bifosfonatos.**

El nivel de conocimientos sobre riesgos de los bisfosfonatos en el tratamiento odontológico en egresados de Estomatología fue medio en un 54% con porcentajes similares de nivel bajo y alto con 22% y 24% respectivamente (Pacoo *et al.*, 2022).

La tasa global de osteonecrosis ocasionada por el consumo de bisfosfonatos fue 55,8%, se demuestra que el personal de odontología no tiene aún los conocimientos claros sobre los componentes, indicaciones, y efectos adversos que puede tener este fármaco en cavidad oral (Ponte *et al.*, 2006).

El alendronato y la doxiciclina pueden proporcionar efectos beneficiosos en el tratamiento periodontal inhibiendo varios mediadores inflamatorios en el líquido crevicular gingival. Otros estudios han demostrado que la administración sistémica de alendronato tiene un efecto positivo en la masa ósea alveolar, sin embargo, la duración del tratamiento desempeña un papel importante en el resultado (Polymeri *et al.*, 2015).

### **Prevención de la osteonecrosis maxilar**

El tratamiento bucal en estos pacientes está dirigido a la eliminación de todos los focos infecciosos y a la prevención. Por ello la terapia preventiva debe ser agresiva y debe incluir: extracciones dentarias, cirugía periodontal, tratamientos de endodoncia en dientes con viabilidad asegurada, control de caries, restauraciones dentales y colocación de prótesis si fuera preciso. Estos pacientes no son candidatos a la colocación de implantes ya que suponen un elemento de riesgo. Si el paciente requiere la realización de procedimientos invasivos se debe diferir un mes el tratamiento con BFF para permitir que el hueso se recupere y cicatrice perfectamente (Ponte *et al.*, 2006).

### **Discusión**

La osteonecrosis es una patología que se involucra altamente en el área odontológica, sin embargo, aún en la actualidad ya se han descubierto tantos casos sobre esta enfermedad por lo que sigue habiendo un gran porcentaje de la población que se dedica al área de la odontología la cual no está informada acerca de esta enfermedad degenerativa causada por el uso de medicamentos antirresortivos, en específico los bifosfonatos, los cuales son ampliamente utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades que involucran el sistema ósea (Joya *et al.*, 2019).

Aquí radica la importancia de realizar una adecuada anamnesis, por eso la importancia de que los alumnos estén instruidos sobre este tipo de farmacos; su preinscripción terapéutica, forma de actuar en el organismo y manejo en el mercado.

### **Conclusión**

Los bifosfonatos tienen un efecto beneficioso en los pacientes puesto que se preinscriben en pacientes con enfermedades como osteoporosis, oncológicas





Vinitzky-Brener, I., Ibáñez-Mancera, N. G., Jardón, A. P. Á., Serra-Rico, L. J., Rueda, C. A. C., Plata, R. F., & Briseño, D. M. (2021). Conocimiento y conciencia de los médicos sobre la osteonecrosis relacionada con bifosfonatos. *Revista ADM Órgano Oficial de la Asociación Dental Mexicana*, 78(1), 28-32.