

Relaciones metabólicas de la osteonecrosis de maxilares inducida por bifosfonatos: revisión

Metabolic relationships of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: review

José Manuel Rivera Pérez, Universidad Latina de Costa Rica, Costa Rica, fonticiella3@hotmail.com

RESUMEN

Los BFs son fármacos antirresortivos de elección en el tratamiento de una amplia gama de patologías osteolíticas como osteoporosis, enfermedad de Piaget, hipercalcemia asociada a metástasis ósea y lesiones óseas por mieloma múltiple, entre otras (Adober et ál., 2000). El uso vía oral, VO, de estos medicamentos reporta efectos adversos en el tracto digestivo: náuseas, dolor abdominal, pirosis, úlceras y estenosis esofágica (Jódar et ál., 2002). Desde 2003 también se han relacionado con una exposición ósea en los maxilares denominada osteonecrosis de maxilares inducida por bifosfonatos, ONMIB; particularmente en aplicaciones intravenosas, IV, de mayor biodisponibilidad (Marx et ál., 2003).

En pacientes que consumen BFs los tratamientos odontológicos fuertes pueden desencadenar ONMIB (Barquero, 2016). Esta revisión se enfoca en procedimientos de acción de BFs que justifican su acción terapéutica y efectos adversos, entre ellos el desarrollo de osteonecrosis maxilar; también pretende llamar la atención sobre la necesidad de establecer protocolos de abordaje odontológico para pacientes que son tratados con BFs durante largos períodos.

PALABRAS CLAVE

Bifosfonatos, osteonecrosis maxilar, antirresortivos, antiangiogénicos.

ABSTRACT

Bisphosphonates are antiresorptive drugs of choice in the treatment of a wide range of osteolytic pathologies, such as osteoporosis, Piaget's disease, hypercalcemia associated with bone metastasis and bone lesions due to multiple myeloma, among others (Adober et ál., 2000). The orally use of these drugs reports adverse effects in the digestive tract: nausea, abdominal pain, heartburn, ulcers and esophageal stenosis (Jódar et ál., 2002). Since 2003, they have also been associated with a bone exposure in the maxilla called bisphosphonate-induced osteonecrosis of jaws; particularly in intravenous application with greater bioavailability (Marx et ál., 2003).

In patients who consume BFs aggressive dental treatments can trigger osteonecrosis of the jaw (Barquero, 2016). The present review focuses on mechanisms of action of BFs that justify their therapeutic action and adverse effects, among them the development of osteonecrosis of jaw; also seeks to It also aims to draw attention to the need to establish dental protocols for patients who are treated with BFs for long periods.

KEYWORDS

Bisphosphonates, osteonecrosis of the jaw, antiresorptive, antiangiogenic.

Recibido: 11 noviembre, 2017
Aceptado para publicar: 3 abril, 2018

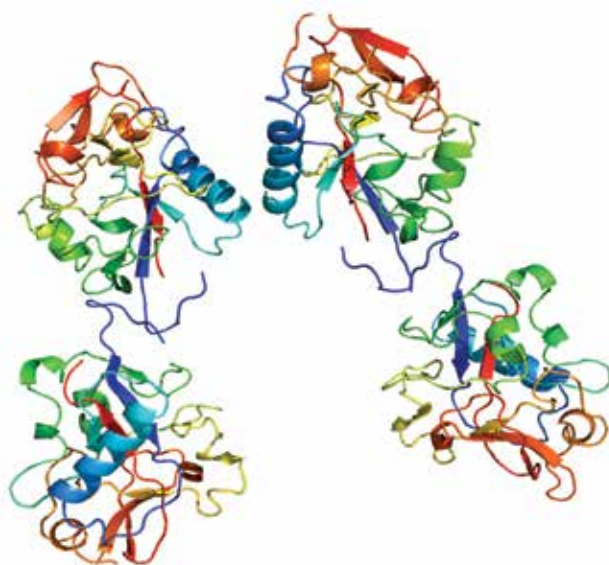


Figura 1. Proteína COL18A1. Una endostatina derivada del colágeno tipo XVIII asociado a células endoteliales, CE, empleada en el tratamiento de tumores por su acción antiangiogénica (Lieberman *et al.*, 2013). La actividad de los bifosfonatos, BFs, sobre el colágeno de la matriz extracelular, MEC, origina este tipo de proteína y se relaciona con el efecto de esas drogas sobre la angiogénesis. Estructura cristalográfica en PDB.

INTRODUCCIÓN

Los BFs son drogas de elección para tratar patologías osteolíticas y por su reconocido efecto anti-resortivo, inhiben actividad osteoclástica, y su capacidad para inducir aumento en densidad y masa ósea con disminución en incidencia de fracturas, (Gómez Font *et al.*, 2008).

Algunos de sus efectos se deben a su analogía estructural con el pirofosfato, PPI, un inhibidor de la mineralización ósea que a pH alcalino es hidrolizado por la fosfatasa alcalina, ALP, una hidrolasa secretada por osteoblastos que desfosforila sustratos; aportan fosfato de calcio a la síntesis osteoblástica de la matriz ósea. Los BFs también afectan la producción de $1,25(OH)_2D_3$ (forma activa de la vitamina D) el transporte de calcio intestinal, la glucólisis de células óseas y generan cambios en el balance de producción de ALP

y fosfatasa ácida, ACP, hidrolasa expresada por osteoclastos con pH funcional de 5,00, (Arrabal Marín *et al.*, 2007). La ALP participa en la deposición de hueso nuevo y la ACP en la resorción.

Cuando los BFs se fijan al calcio en las placas de ateromas, inducen la fagocitosis de estas. Así evitan la conversión de macrófagos del tipo monocitos en células espumosas, pues no pueden fagocitar LDL aterogénico con independencia de cambios en la calcemia y el perfil lipídico. Este comportamiento evita la aterosclerosis, pues las células espumosas producen señales inflamatorias y radicales libres que dañan aun más la pared vascular y desencadenan trombos. Los BFs también inhiben la mineralización de tejidos blandos en animales (aorta, riñón y tejido muscular) al impedir la conversión del fosfato de calcio amorfo en cristales de hidroxapatita, (Ylitalo, 2000).

BFs, como pamidronato, han mostrado acción antiinflamatoria por inhibición de macrófagos de la estirpe osteoclastos, que expresan citocinas proinflamatorias como interleucinas 1 y 6 (IL-1 y 6) y proteína C reactiva, PCR, con disminución de motilidad articular, aplasia, compresión de estructuras neurovasculares, fiebre y síntomas que semejan cuadros infecciosos en patologías como calcinosis tumoral e hiperparatiroidismo secundario y terciario, (Phansih *et al.*, 2000).

El uso prolongado provoca efectos adversos, entre ellos daño renal (se excretan en la orina), toxicidad en tejido óseo e inhibición de angiogénesis (por daño a CE) y desarrollo de ONMIB, en especial los de segunda y tercera generación que tienen nitrógeno en su estructura, (García-Ferrer *et al.*, 2008).

Los BFs más potentes pueden desarrollar síntomas semejantes a la influenza desde la primera dosis al inhibir la enzima farnesil pirofosfato sintasa, FPPsintasa (una prenil transferasa) que provoca acumulación de pirofosfato de 3-isopentenoilo, IPP, que la enzima utiliza en sus reacciones de condensación en la vía del pirofosfato de farnesilo. El IPP funciona como antígeno bacteriano y activa linfocitos T, que liberan factor de necrosis tumoral alfa, TNF- α , interferón gamma, INF- γ , y expresan IL-6 y PCR, responsables de los síntomas, (Toussaint *et al.*, 2009).

Según Borgioli *et al.*, 2009, en el 78% de los casos de ONMIB informados en pacientes tratados con BFs, la osteonecrosis fue posterior a una exodoncia, aunque no establece si fue causada por el tratamiento con los antiresortivos o por el procedimiento odontológico. Los BFs alteran el ciclo de remodelado con desarrollo de fragilidad ósea e incapacidad para re-

parar zonas de microfracturas por estrés repetitivo. En especial, en zonas de alta remodelación como los maxilares, (Assael, 2009).

El 60 % de ONMIB documentada es mandibular, el 30 % en maxila y el 10 % en ambos maxilares. El riesgo de recurrencia de la osteonecrosis es acumulativo y alcanza 21% a los tres años de tratamiento con BFs por vía IV. El daño oral también abarca tejidos blandos por efecto inhibitorio en el ciclo celular de la queratina que afecta la reparación de la mucosa oral, (Gómez Font *et al.*, 2008).

MÉTODO

En esta revisión se emplearon las siguientes herramientas de búsqueda de artículos científicos .

- NCBI (National Center for Biotechnology Information). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- NLM (National Library of Medicine). Disponible en: <http://dtd.nlm.nih.gov/>.
- EBSCO Health. Disponible en: https://health.ebsco.com/?_ga=1.46795623.1501374684.1472540416.
- Pubmed. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.
- IIB-INTECH (Instituto de Investigaciones biotecnológicas-Instituto Tecnológico Chascomús). Disponible en: <http://www.iib.unsam.edu.ar/web/papiros.php?a=>
- PDB. Banco de Datos de Proteínas: Disponible en: www.rcsb.org/pdb/
- Base de datos BRENDA (Instituto de Bioquímica de la Universidad de Colonia, Alemania). Disponible en: www.brenda.uni-koeln.de
- NIH US National Library of Medicine. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/>
- NIH. Instituto Nacional del Cáncer. Widget del Diccionario de Cáncer del NCI. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/sindicacion/widgets>

¿QUÉ ES LA ONMIB?

De acuerdo con la *American Society for Bone and Mineral Research*, la osteonecrosis de maxilares se define como área de hueso expuesto en pacientes tratados con BFs, que persiste por más de ocho semanas; una vez que se descarta daño por radiación previa o metástasis en la mandíbula, (Morag *et al.*, 2009).

La osteonecrosis, llamada también necrosis avascular o necrosis aséptica, es muerte celular local producida por trauma, enfermedad o efecto adverso de medicamentos. El área de hueso muerto disfuncional se debilita y colapsa. Se asocia con interrupción del suministro de sangre al hueso. En este sentido, los BFs al inhibir la angiogénesis originan zonas de circulación anormal con aumento de la presión intraósea que afecta los vasos sanguíneos y el correspondiente suministro de nutrientes, oxígeno y acumulación de los desechos metabólicos. Debido a que la acción del medicamento es mediante la distribución sistémica, pueden generar afectaciones óseas en varios lugares, no solo en la región maxilar, (Sosa Henriquez *et al.*, 2011).

El impacto de los BFs sobre la angiogénesis puede justificar el hecho de que, a pesar de ser una opción terapéutica como antirresortivos, los tratamientos a largo plazo pueden generar degradación en la estructura ósea.

Un marcador biológico de osteonecrosis por BFs es la determinación en sangre de telopeptidos isomerizados Beta C-terminales, β -CTX, fragmentos proteínicos excretados mediante la orina, específicos de la degradación del colágeno tipo I de la matriz ósea. Este colágeno y la hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ unida a él, son los componentes principales de

esa matriz, un sistema con gran capacidad para fijar iones. La liberación profusa de estas proteínas puede dañar la función renal, (Romero Barco *et al.*, 2012).

Este test de laboratorio también puede utilizarse para establecer daño óseo por factores patológicos (osteoporosis) y fisiológicos (envejecimiento), por lo que se deben descartar otras causas cuando se apliquen a pacientes tratados con BFs.

UTILIZACIÓN DE BFs

Los BFs constituyen una opción sintética de moduladores del metabolismo del calcio, empleados en patologías caracterizadas por áreas de recambio óseo acelerado, como opción de la hormona peptídica tiroidea antirresortiva calcitonina, (Richards *et al.*, 2008).

También se emplean en la osteogénesis imperfecta, OI, un patrón de herencia autosómico recesivo en genes que expresan la proteína asociada al cartílago, CRTAP, y la propil 3-hidroxilasa, LEPRE. Ambas proteínas forman un complejo que participa en la hidroxilación de residuos del AA prolina en la síntesis de colágeno tipo I y II. El déficit en la hidroxilación conduce a la formación de colágeno inestable y causa la OI. Otra aplicación es para tratar osteoporosis inducida por glucocorticoides, OIGC; el fundamento de esta aplicación se relaciona con el control de la función osteoclástica mediante los osteoblastos, (Lieberman *et al.*, 2013).

ACCIÓN ANTIRRESORTIVA DE BFs

Las células del estroma osteoblástico, implicadas en la función y diferenciación osteoclástica mediante el contacto célula-célula, expresan en sus membranas un miembro de la superfamilia de ligandos del TNF, el ligando del receptor del

activador del factor nuclear kappa-beta, RANK-L, que estimula la diferenciación, supervivencia y fusión de los precursores de osteoclastos, activa los osteoclastos maduros y prolonga su vida útil. Esto permite la expansión de la masa osteoclástica para formar sitios de resorción ósea, (Baynes *et al.*, 2015).

El RANK-L se une a su receptor del activador del factor nuclear kappa-beta, RANK, expresado en las membranas de osteoclastos. La unión del RANK-RANK-L induce una cascada de eventos que llevan a la diferenciación y activación de los osteoclastos, pero requiere de la presencia de un factor estimulador de colonias tipo 1, CSF-1, en el microambiente óseo, para lograr la expansión osteoclástica. Los osteoblastos segregan una proteína “señuelo” osteoprotegerina, OPG, que al interponerse entre RANK-L y RANK impide la diferenciación y activación de los osteoclastos. Esto evita la expansión e induce la apoptosis de osteoclastos maduros. El balance en la expresión de RANK-L y OPG tiene una función importante en la remodelación ósea. Las principales señales que contribuyen a la expresión de RANK-L afectan la síntesis de OPG, (Trouvin *et al.*, 2010).

El gen promotor de RANK-L tiene elementos que responden al factor esencial de transcripción osteoblástica, *cbfa-1*; a glucocorticoides, GC; al factor de crecimiento transformante beta, TGF- β , y a la PGE₂. Algunas señales reguladoras del Ca²⁺, como vitamina D₃ y PTH, también activan la osteoclastogénesis al inhibir la expresión de OPG y estimular la de RANK-L. Efecto contrario tienen los estrógenos que aumentan la secreción de OPG (se relaciona con la pérdida de masa ósea en mujeres menopáusicas) e inhiben la producción de citocinas que promueven la resorción ósea, como TNF- α , IL-1 e IL-6, (Fraser, 2009).

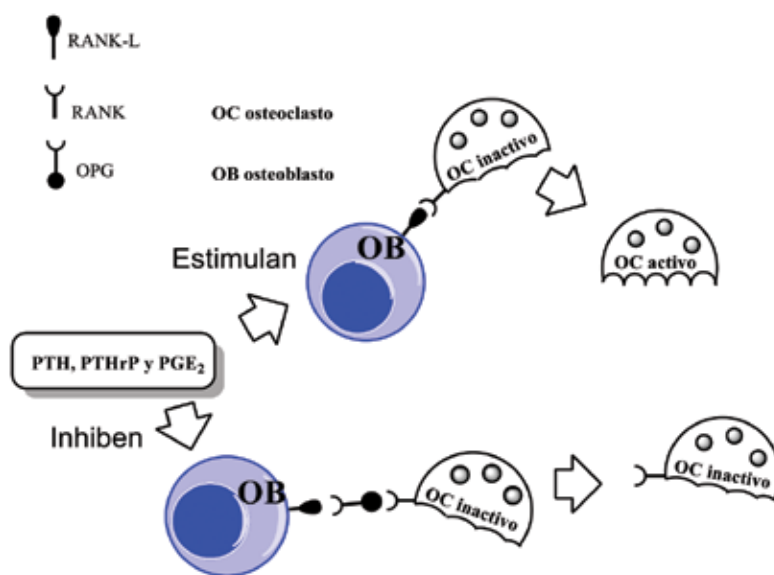


Figura 2. En el control de la expansión osteoclástica el ligando RANK-L es proactivador y la OPG es inhibidora. PTH: hormona paratiroidea; PTHrP: proteína relacionada con la hormona paratiroidea; PGE₂: prostaglandina E2 o dinoprostona, un eicosanoide empleado en la inducción del parto, que estimula osteoblastos a liberar señales que modulan actividad osteoclástica.

Los GC disminuyen el número y función de osteoblastos y aumentan su apoptosis, al igual que la de los osteocitos, lo que afecta la reparación del daño micro-óseo. Un potente GC sintético como la dexametasona puede inhibir la expresión del señuelo OPG y aumentar la de RANK-L con expansión osteoclástica y aumento de resorción ósea. Los BFs disminuyen la expresión del RANK-L con la consiguiente desactivación osteoclástica, reduciendo la incidencia de fractura vertebral en el primer año de tratamiento, (Harada *et al.*, 2003).

El aumento del cociente RANK-L/OPG estimula la diferenciación, supervivencia y fusión de las células precursoras de osteoclastos, activa los osteoclastos maduros y prolonga su vida útil. Esto permite expandir la masa osteoclástica y formar sitios de resorción ósea, (Buckley *et al.*, 2002).

GENERACIONES DE BFs

Los BFs, análogos estructurales del PPI, son más resistentes a la

acción de las hidrolasas alcalinas que este. Una justificación factible estriba en que la mayor polaridad del enlace P-O-P en relación con el P-C-P (debido a la mayor electro-negatividad del oxígeno, 3,5, en relación con el carbono, 2,1) facilita la hidrólisis enzimática del PPI en relación con sus análogos estructurales BFs.

Según Rachner *et al.*, 2011, a dosis terapéuticas, los BFs no se incorporan a la estructura de la hidroxiapatita del hueso, sólo se depositan sobre sus cristales bloqueando la resorción. La analogía estructural con el PPI y la gran estabilidad ante la acción enzimática justifican la alta afinidad y permanencia en el tejido óseo de estas drogas y, por consiguiente, su toxicidad por retención y baja excreción.

Los de primera generación, como el medronato, clodronato, etidronato y tiludronato, se convierten en análogos del ATP no hidrolizables, que inhiben enzimas intracelulares ATP dependientes, al ser fagocitados por osteoclastos. Esto inhabilita

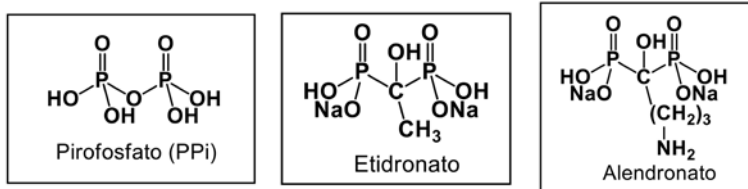


Figura 3. Analogía estructural de dos BFs con el PPI, un inhibidor de la mineralización por la vía de la ALP (Lomashvili *et al.*, 2008). Se muestra el eje P-C-P en los BFs y sus dos cadenas laterales R1 (en este caso un OH) y R2 con o sin nitrógeno. La presencia de OH en R1 aumenta afinidad por tejido óseo. El N en R2 incrementa capacidad antiresortiva (Russell *et al.*, 1999). El N es base Lewis con capacidad de quelación de iones como Ca^{+2} mediante su par de electrones “libres”.

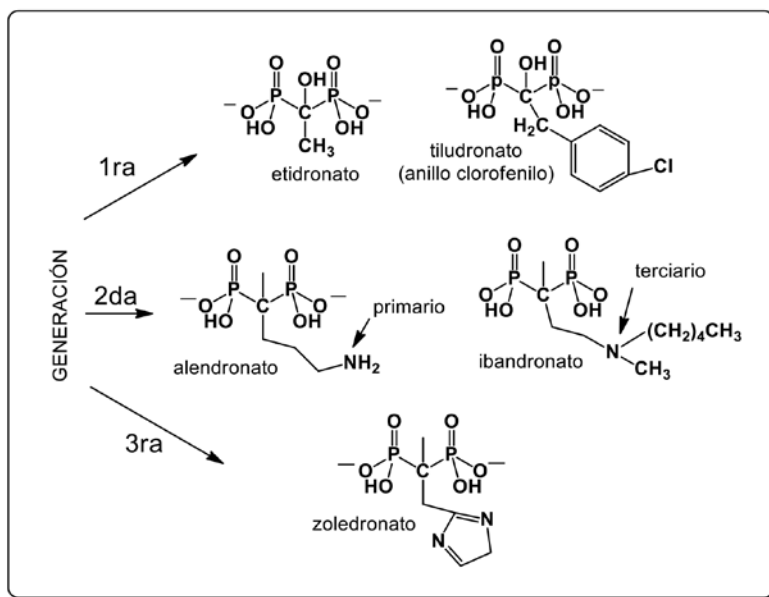


Figura 4. Prototipos de estructuras de tres generaciones de BFs.

la sintasa RNAt aminoacil con disminución en la aminoacilación del ARNt en esas células, afectando su bioenergética y el ensamblaje del citoesqueleto por ruptura de anillos de actina, lo que induce su apoptosis, (Russell *et al.*, 1999)

Los de segunda generación o aminobifosfonatos (alendronato, pamidronato, ibandronato) y los de tercera generación con anillos heterocíclicos nitrogenados, que son los más potentes (risedronato y zoledronato) tienen efectos extra e intracelulares, principalmente sobre osteoclastos. En el espacio extracel-

lular se fijan al Ca^{2+} estabilizando el fosfato de calcio dentro de la matriz ósea lo que impide su disolución. A escala intracelular afectan la colestero-genésis por la vía de la farnesil pirofosfato sintasa, FPPsintasa; lo que disminuye la producción de isoprenoides de la prenilación de proteínas que participan en la transcripción de genes, como Ras y Rho, con la consiguiente inhibición del crecimiento celular de osteoclastos, (Roelofs *et al.*, 2006).

La prenilación es una modificación postraduccional enzimática de un residuo de AA específico en

la secuencia primaria de una proteína una vez que se produce su plegamiento tridimensional. En este tipo de modificación grupos isoprenoides como farnesilo de C15 o geranylgeranilo de C20, producto de la vía de la FPPsintasa, se unen al grupo sulfhídrido (HS-) de la cisteína. El nombre de la modificación proviene de la enzima prenil transferasa que convierte el farnesil pirofosfato en geranylgeranilo pirofosfato previo a la prenilación. La inhibición de la prenilación de las proteínas Ras y Rho produce la acumulación citoplasmática de sus formas inactivas, por lo que la modificación estructural es un requisito funcional de estas señales proteínicas, (Young *et al.*, 2013).

Para que la proteína Ras, un regulador del crecimiento celular, pueda fijarse a la membrana citoplasmática donde actúa, requiere de la prenilación postraduccional que une un grupo farnesil lipófilo. El factor de señalización Ras participa en la transmisión de señales de proliferación y diferenciación celular desde los receptores extracelulares hasta el núcleo. Tiene actividad GTPasa, con una forma inactiva Ras-GDP y la activa Ras-GTP. La conversión entre sus dos formas es inducida por la unión a un factor de intercambio del nucleótido de guanina, (Laplante *et al.*, 2012).

La proteína Rho facilita el ensamblaje del transcripto y la ARN polimerasa en la secuencia de terminación de la transcripción de un gen; al igual que Ras es miembro de la familia GTPasas monoméricas. Estas proteínas, que requieren prenilación postraduccional, desempeñan una importante función en la cascada molecular de señalización celular. La afectación del proceso de prenilación por los BFs mediante la inhibición de la FPPsintasa tiene implicaciones en procesos esenciales del ciclo celular y

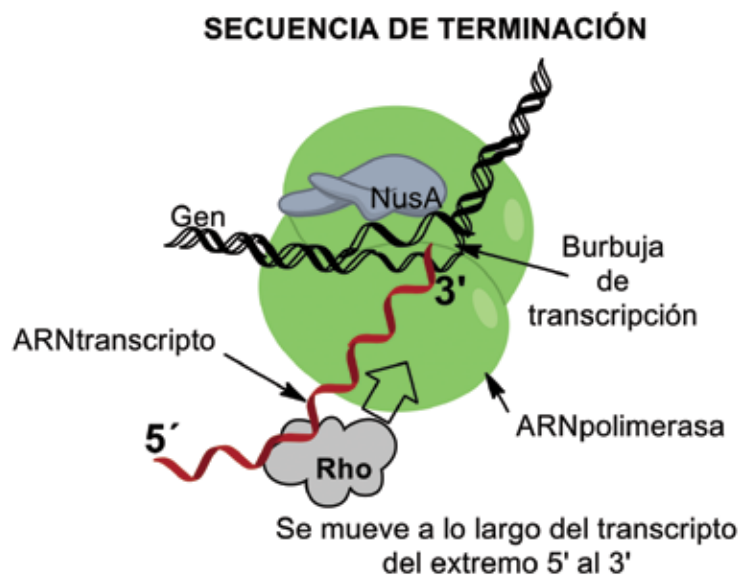


Figura 5. Terminación dependiente de Rho; proteína que desestabiliza el complejo ARN transcrito-ADNgen. NusA es una proteína accesoria de la transcripción que estabiliza la burbuja de transcripción en sitios palindrómicos (son sitios de ácidos nucleicos con igual secuencia de nucleótidos en sus dos filamentos complementarios leídos de 5' a 3'; por ejemplo, 5'-ACCTAGGT-3' su complemento sería 3'-TGGATCCA-5')

se relaciona directamente con la necrosis del tejido comprometido; en este caso, el óseo; en especial, aquel donde se produce una intensa actividad de recambio, (Murray *et ál.*, 2015).

¿POR QUÉ LOS BFS INDUCEN APOPTOSIS CELULAR?

La estabilidad y alta afinidad de estos fármacos por el tejido óseo ocasionan su acumulación que induce isquemia y daño celular, en especial sobre osteoclastos y CE (responsable de la angiogénesis). El déficit de oxígeno afecta la función mitocondrial, lo que puede inducir apoptosis por la vía de integridad mitocondrial. En esta se abren poros en la membrana externa de la mitocondria a través de los cuales se exporta el citocromo c, una metaloproteína que participa en la cadena de transporte de electrones, CTE, y está unida débilmente a la parte exterior de la matriz interna de la mitocondria, MIM, (Bayne *et ál.*, 2015).

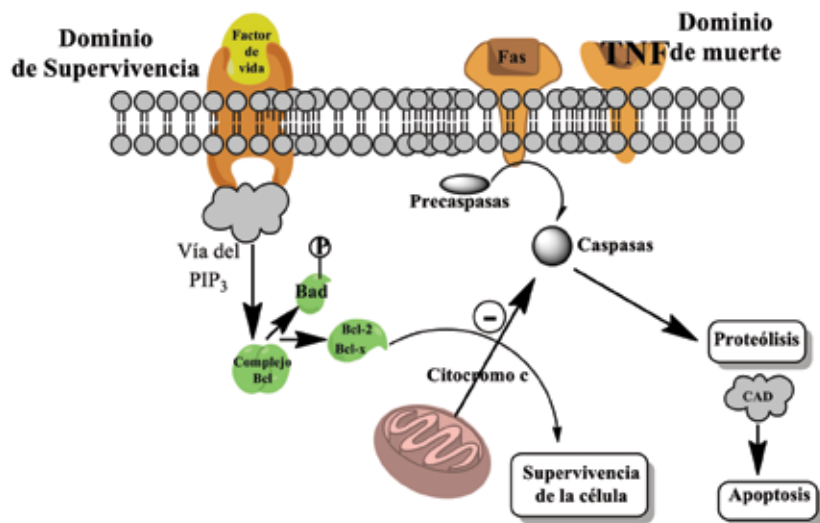


Figura 6. La apoptosis contempla dos vías: la externa mediante un dominio de muerte que fija moléculas señaladoras como TNF y Fas, proteína de superficie con dominio citoplasmático de muerte celular de la superfamilia del TNF; y una vía interna de integridad mitocondrial que libera el citocromo c. Ambas rutas activan caspasas iniciadoras, que a su vez impulsan las ejecutoras. Las caspasas son enzimas calcio dependientes de la apoptosis, (Taylor *et ál.*, 2008).

El dominio de supervivencia, que favorece la mitogénesis, a través de la vía del fosfatidilinositol trifosfato, PIP3, activa proteínas de la familia Bcl que integran señales de promueve y antimuerte, y establecen si la célula debe autodestruirse o proliferar. La Bcl-2, antiapoptótica, inhibe la acción del citocromo c y propicia supervivencia.

¿POR QUÉ LA INCIDENCIA DE ONMIB SE DA PRINCIPALMENTE EN MANDÍBULA?

La osteonecrosis es la muerte del hueso causada por riego sanguíneo insuficiente asociado al aumento de la presión intraósea, daño vascular y problemas con la normocalcemia, que afectan la actividad enzimática; la falta de nutrientes y oxígeno provoca el colapso celular del tejido óseo. El porqué de la mayor incidencia de osteonecrosis en

el hueso mandibular implica una preferencia en la deposición de los BFs por esta zona, que se ha intentado explicar por ciertas características peculiares del hueso mandibular, (Lavandeira *et ál.*, 2007).

- Irrigación terminal que propicia el desarrollo de áreas de secuestro.
- Relativa menor irrigación respecto al maxilar superior.
- Piezas dentarias con función preponderante en las fuerzas de oclusión.

- Zona periodontal susceptible a eventos inflamatorios e infecciosos.
- Metabolismo muy activo con alto recambio en comparación con otros huesos del cuerpo.

La captación de BFs por los tejidos óseos se relaciona de forma directa con su capacidad de recambio. En el hueso alveolar de los maxilares el recambio es unas diez veces mayor que en los huesos largos y el remodelado de la mandíbula pue-

de alcanzar el 40% cada año, lo que justifica el impacto de ONMIB en la zona bucodental, (Mish, 2009).

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE BFs

La administración oral tiene poca biodisponibilidad, de 1 a 6% de la dosis, debido a la baja lipofilia que condiciona la absorción intestinal. Esta última se favorece en medio ácido y se debe administrar en ayuno, más de 30 minutos antes del desayuno, con abundante agua para facilitar su dispersión. Los alimentos y bebidas que aumentan el pH estomacal o poseen iones bivalentes como Ca_2+ y Fe_2+ disminuyen aun más la absorción. El suministro concomitante de antiácidos afecta su absorción, (Rowland *et ál.*, 2011).

Los mayores niveles sanguíneos de bolos IV desaparecen rápidamente de la circulación por unión al hueso. El 50% del fármaco absorbido se acumula en sitios de remodelado activo dada su afinidad con la hidroxiapatita y su poder quelante sobre iones bivalentes como Ca^{2+} , (Barret *et ál.*, 2004). El resto se excreta sin modificación por filtración glomerular, por lo que no se recomiendan en pacientes con insuficiencia renal crónica, IRC, (Toussaint *et ál.*, 2009).

El deterioro de la función renal se puede agravar por liberación de telopéptidos del tejido óseo, que también se eliminan mediante la orina, lo que disminuye el aclaramiento de creatinina, un marcador de la tasa de filtración glomerular, TFG, y de la enfermedad renal crónica, reconocidos efectos adversos de los BFs, (Cremers *et ál.*, 2011).

Los BFs tienen una semivida de eliminación en el tejido óseo mayor a 10 años debido a su estabilidad ante la hidrólisis enzimática y solo se liberan durante los ciclos de re-

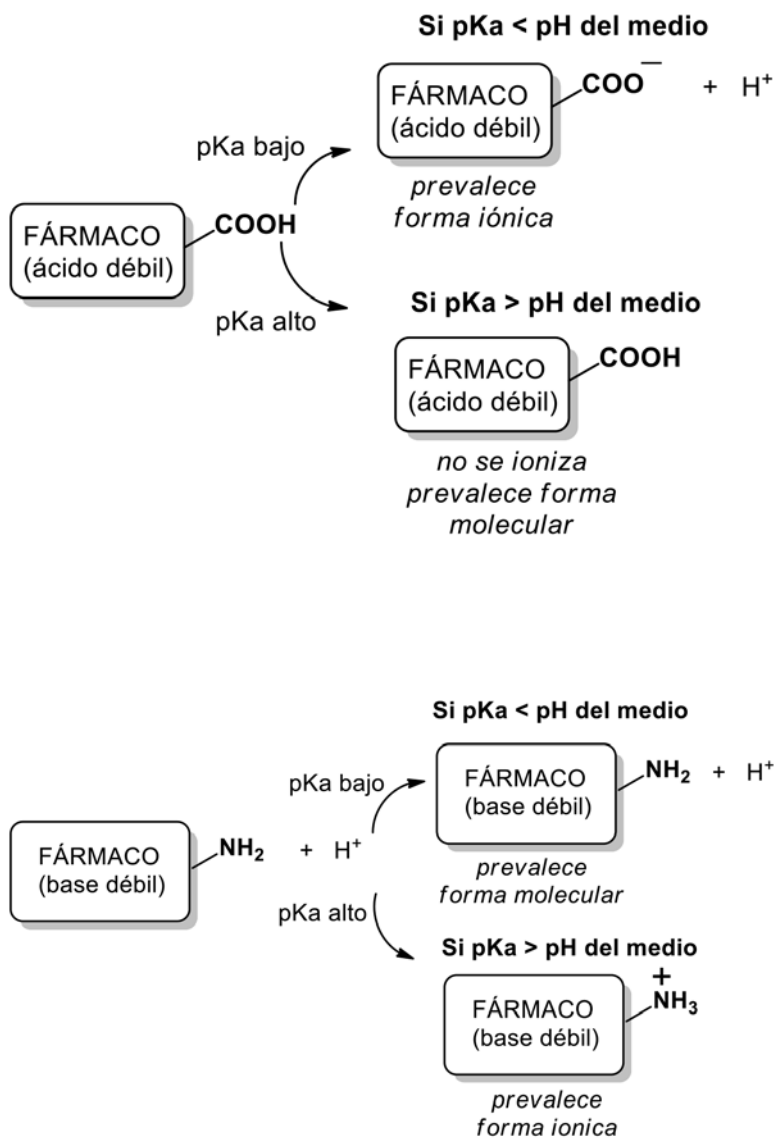


Figura 7. Formas de ácidos y bases débiles en dependencia del pH del medio donde se encuentren.

sorción ósea. Esta característica tiene incidencia en su toxicidad, (Lin, 1996).

Los de menor nefrotoxicidad tienen alta afinidad por proteínas plasmáticas como el ibandronato (87% del biodisponible) y un significativo porcentaje de remoción por diálisis; con bajo impacto en la filtración glomerular. La TFG se tiene en cuenta en la dosificación de BFs; por ejemplo, ibandronato, pamidronato y zoledronato no se recomiendan con TFG < 30 ml/min; la tasa normal es de unos 125 ml/min, (Doménech Berrozpe *et al.*, 2013).

EFFECTO DEL pH EN EL METABOLISMO DE LOS BFs

La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, y el pH de los fluidos corporales en los lugares de absorción o excreción resulta crítico para su farmacocinética.

Las moléculas lipofílicas, que se disuelven en las membranas, y las polares de pequeño tamaño, que pueden atravesar poros, constituyen los mecanismos más comunes del paso de fármacos a través de membranas. Estos procesos no necesitan de energía, no son saturables ni selectivos y no se afectan por la presencia de otras sustancias, (Birkett Donald, 2005).

Los medicamentos ácidos o bases débiles presentan dos formas; una ionizada hidrosoluble y otra no ionizada liposoluble, y el paso a través de las membranas biológicas está condicionado por su grado de ionización que, a su vez, depende de tres factores.

- Si es un ácido o una base débil.
- Del pH del medio donde se encuentra.
- De la pKa del fármaco (un valor de pH donde el 50% del fármaco está ionizado).

Si se considera un fármaco en particular y un proceso de absorción en el tracto digestivo o de eliminación en el epitelio renal, entonces el pH en esos medios toma relevancia terapéutica. Por ejemplo, aunque el pH estomacal normalmente está por debajo de 3,00; después de comidas puede elevarse hasta 5,00; una razón del porqué los BFs VO se toman en ayuno.

El pH en los líquidos de los túbulos renales también puede fluctuar, de acuerdo con la composición del filtrado glomerular. Si consideramos que los BFs son ácidos débiles, entonces cuando el pH de la orina es bajo (ácido) prevalece la forma no ionizada lipofílica, y el medicamento puede sufrir reabsorción tubular y disminuye su eliminación; por el contrario, cuando el pH de la orina sube (se alcaliniza) prevalece la forma ionizada que es conducida y se excreta a través de la orina, (Doménech Berrozpe *et al.*, 2013).

ACCIÓN ANTIANGIOGÉNICA DE LOS BFs

La intususcepción de vasos sanguíneos es la división de un vaso grande en varios pequeños que permite un aumento en el lecho capilar sin un incremento correspondiente en el número de CE; este proceso, fundamento de la angiogénesis, admite a los tejidos reponerse a un estrés vascular. La alteración del sistema vascular se asocia a una diversidad de procesos patológicos, dentro de los que se cuenta la ONMIB; que se caracteriza por una condición avascular e hipertensión en el tejido óseo que conduce a necrosis tisular, (Hass *et al.*, 2003).

La angiogénesis, que requiere de estímulos endógenos y exógenos, implica proliferación y migración de CE y del músculo liso, y estimulación de la MEC para atraer pericitos (ubicados en la periferia de los vasos sanguíneos) y macrófagos. Como

respuesta adaptativa a la hipoxia tisular requiere de la acumulación del factor inducible por hipoxia-1, FIH-1; que, a su vez, induce la transcripción del factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF, y su correspondiente receptor, VEGF-R, (Grunewald *et al.*, 2006).

El FIH-1 se encuentra en prácticamente todos los tejidos humanos, y es el principal regulador en la expresión de un grupo de genes activados por falta de oxígeno, (Fraga *et al.*, 2009).

La cascada de eventos celulares también contempla proteasas activadoras del plasminógeno fibrinolítico; metaloproteinasas, MMP, que degradan la MEC y permiten el movimiento celular a través de esa matriz; liberación del factor de crecimiento de los fibroblastos, FGF, del factor de crecimiento insulínico tipo 1, IGF-1 y del factor de crecimiento epidérmico, EGF. Posterior a esta cascada de eventos se produce la estabilización de los nuevos brotes vasculares y, por último, la maduración vascular angiogénica, (Vink *et al.*, 2007).

Las CE regulan la permeabilidad vascular de macromoléculas circulantes que propicia el intercambio de metabolitos y nutrición de vasos, tejidos y órganos. Al ser estimuladas por citocinas y factores inflamatorios como IL-1 e IL-6 sintetizan señales protrombóticas vasoconstrictoras (endotelinas y tromboxano A₂) y factores anti-trombóticos vasodilatadoras (prostaciclina, PCs, y óxido nítrico, NO) con acción compensadora.

En particular, la actividad del NO (factor relajante derivado del endotelio, EDRF) es controlada de forma estricta por la concentración de Ca⁺² y aunque sus niveles fisiológicos son bajos, un déficit en esta molécula señalizadora conduce a hipertensión arterial, dismi-

nución en el aporte de nutrientes, oxígeno y daño vascular, (Borissoff *et ál.*, 2011).

La disminución de la angiogénesis produce isquemia en el hueso e inhibe la función aeróbica mitocondrial con aumento de actividad fermentativa, que disminuye el pH y convierte el fármaco a su forma menos polar, más afín al tejido. La acidificación de la orina también contribuye a la reabsorción de BFs y toxicidad tisular. La creación de nuevos vasos implica señales *on* activadoras y *off* inhibitoras. Por ejemplo, los tumores requieren señales *on* para aumentar la vascularización y las terapias antineoplásicas, como el uso de endostatinas COL18A1, apuntan a señales *off* para restringir el crecimiento tumoral.

Las endostatinas son fragmentos C-terminal de 20 kDa derivadas de colágenos tipo XV, de células epiteliales y tipo XVIII, de CE, que inhiben la proliferación de estas células, pero sin efecto aparente sobre el endotelio de los vasos ya formados.

Se ha identificado una CE-fosfatasa específica, proteína tirosina fosfatasa beta, PTP-1 β , que regula la señalización Ang-1/TIE-2 en las CE, lo que mejora la formación y maduración de neovasos. Las angiopoyetinas, Ang, son una familia de ligandos que se unen a receptores de tirosina cinasa tipo TIE. La unión Ang/TIE interactúa, a su vez, con el receptor de superficie celular VEGF, un promotor de la formación de vasos sanguíneos, (Grunewald *et ál.*, 2006).

Este cuadro de asociaciones metabólicas puede conectar la actividad antirresortiva de los tratamientos con BFs con la baja en la calcemia, la disfunción en la vasodilatación y el aumento lesivo de la presión arterial que afecta la vascularidad del tejido óseo, y genera hipertensión que causa necrosis avascular típi-

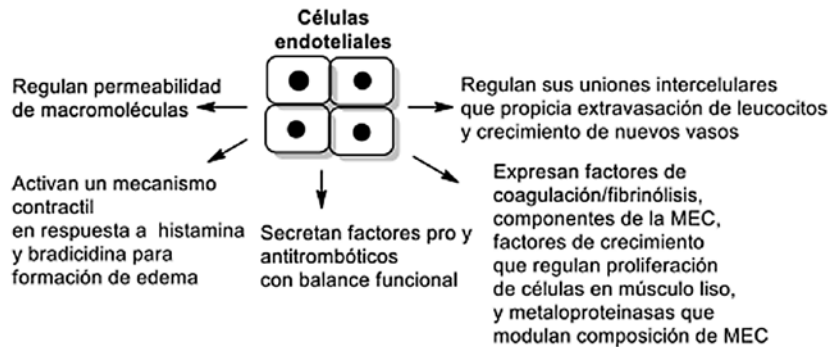


Figura 8. Principales funciones metabólicas de CE.

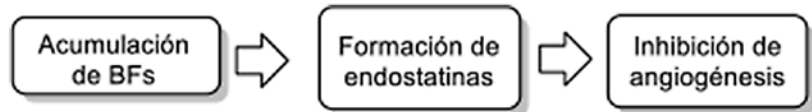


Figura 9. La relación entre la formación de endostatinas tisulares y los BFs se establece en términos del daño a la MEC que ocasiona la acumulación de estos antirresortivos sintéticos. Las endostatinas bloquean la angiogénesis al inhibir la migración de CE; el traslado y proliferación de estas células son necesarios para el aumento de la densidad vascular. (O'Reilly *et ál.*, 1997).

ca de los efectos adversos de estos fármacos.

BFs Y FUNCIÓN RENAL

La fracción de BFs no absorbidos por los tejidos se excreta sin metabolizar, mediante la filtración glomerular; razón por la que están contraindicados en pacientes con déficit de la función renal; no obstante, se han empleado con éxito en patologías que comprometen la función renal como la hiperfosfatemia por alto recambio óseo y el mieloma múltiple (en este caso destaca el ácido zoledrónico, según Rosen *et ál.*, 2003). Para ello realizan ajuste de dosis y emplean BFs de baja nefrotoxicidad, que se caracterizan por su alto grado de fijación ósea, gran afinidad por proteínas plasmáticas y una remoción eficiente de su fracción libre por diálisis, características que propician un bajo impacto en la ultrafiltración glomerular, (Restrepo Valencia *et ál.*, 2009).

CONCLUSIONES

La información básica sobre BFs no es tan reciente, pero su relación con la ONMIB ha tomado relevancia en los últimos años, debido al uso frecuente de estas drogas en tratamientos de patologías osteo-líticas. La falta de tratamientos eficaces para la ONMIB obliga a un manejo preventivo en pacientes con alto riesgo, (Sartori *et ál.*, 2015) que puede resumirse en las propuestas siguientes;

- Hacer una exhaustiva anamnesis para investigar los antecedentes clínicos del paciente medicado con BFs.
- Conocer las probables complicaciones relacionadas con la utilización de estos fármacos.
- Capacitar a médicos, odontólogos y farmacéutas en el abordaje interdisciplinario de estos pacientes.

- Implementar estudios clínicos y experimentales que profundicen en la relación causa efecto de los BFs con la ONMIB.
 - Considerar que al ser los BFs fármacos de elección en enfermedades óseas, la prevención de ONMIB asume particular relevancia.
 - Confeccionar protocolos para el tratamiento odontológico de pacientes bifosfonados.
- Tanto el médico, que prescribe BFs, como el farmaceuta, que expende el medicamento, deben alertar al paciente sobre la necesidad de revisión odontológica previa al tratamiento y chequeos periódicos de la cavidad oral, pues los procedimientos odontológicos invasivos constituyen un factor asociado a ONMIB en pacientes bifosfonados. Los protocolos odontológicos tienen que contemplar revisión de la cavidad oral para establecer necesidad de exodoncias; implantes; tratamientos de conducto; corrección de prótesis removibles que causan heridas en la mucosa oral, entre otras, (Wierna *et ál.*, 2009). ■■■
- Autor:
José Manuel Rivera Pérez,
Profesor de Bioquímica Oral y docente del
Posgrado de Endodoncia,
Universidad Latina de Costa Rica
fonticiella3@hotmail.com
- COSTA RICA

BIBLIOGRAFÍA

- Adober, R. *et ál.* (2000). *Revisión clínica de la utilización de los bifosfonatos. Farm Hosp.* 24(2):74-82. Disponible en <https://www.sefh.es/revistas/vol24/n2/240203.pdf>.
- Arrabal M. *et ál.* (2007). *Tratamiento de la litiasis renal con bifosfonatos. Arch. Esp, Urol.* 60(7):745-754.
- Assael, L.A. (2009). *Oral bisphosphonates as a cause of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. J Oral Maxillofac Surg.* 67:35-43.
- Barquero, I. (2016). *Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos. Odontología Vital* 25:5-8.
- Barret, J.; Worth, E.; Bauss, F & Epstein, S. (2004). *Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. J Clin Pharmacol.* 44: 951-965.
- Baynes, D.J. N. y Dominiczak, M. (2015). *Bioquímica médica. Cuarta edición. Pp.343-345 y 582-583. Elsevier Saunders. España.*
- Birkett J. (2005). *Farmacocinética fácil. McGraw Hill Interamericana de España.*
- Borgioli, A. *et ál.* (2009). *Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations. Ther Clin Risk Manag.* 5:217-227.
- Borissoff, J.I. *et ál.* (2011). *The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. N Engl J Med.* 364(18):1746-1760.
- Buckley, K.A. & Fraser W.D. (2002). *Receptor activator for nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin regulators of bone physiology and immune responses/potential therapeutic agents and biochemical markers. Ann Clin Biochem.*39:551-556.
- Cremers, S. & Papapoulos, S. (2011). *Pharmacology of the bisphosphonates. Bone.* 49:42-49.
- Doménech J. *et ál.* Editores (2013). *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. Vol. I. LADME. Análisis farmacocinético. Biodisponibilidad y bioequivalencia. Editorial Síntesis. España.*
- Fraga, A. *et ál.* (2009). *Hipoxia Tumoral. Papel del factor inducible por hipoxia. Actas Urol Esp. Vol. 33. No. 9. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062009000900003.*
- Fraser, W.D. (2009). *Hyperparathyroidism. Lancet.* 374:145-158.

García-Ferrer, L. et ál. (2008). MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *Am J Roent-genol.* 190:949-955.

Gómez F.R. et ál. (2008). Osteo-chemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. *Update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 13:318-324.

Grunewald, M. et ál. (2006). VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells. *Cell.* 124(1):175-189.

Harada, S. & Rodan, G.A. (2003). Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 423:349-355.
Hass, E.M. et ál. (2003). Adult intussusceptions. *Am J Surg.* 186:75-76.

Jódar, E.; Martínez, D. y Segarra, M.C. (2002). Efectos adversos y contraindicaciones de los bifosfonatos. En: Rapado, A. y Díaz Curiel, M. (ed.), *Bifosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas. FHOEMO.*

Laplante, M. & Sabatini, D.M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 149: 274-293.

Lavandeira, H. et ál. (2007). Un nuevo alerta rojo en odontología: la administración de bifosfonatos. *Rev Asoc Odontol Argent.* 95:331-334.

Lieberman, M. Marks, A.D. & Peet, A. (2013). *Bioquímica médica básica: un enfoque clínico. 4ta ed. Lippincott Williams & Wilkins.*

Lin, J.H. (1996). Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone.* 18:75-85.

Lomashvili, K. A. et ál. (2008). Regulation of alkaline phosphatase and pyrophosphate hydrolysis: Potential mechanism for uremic vascular calcification. *Kidney Int.* 73: 1024-1030.

Marx, R.E. et ál. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 61(10): 1115-1117.

Mish, C.E. (2009). *Implantología contemporánea. 3ra. Edición. Elsevier. Cap. 6. Pp. 71-90. Barcelona. España.*

Morag, Y. et ál. (2009). Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics.* 29:1971-1986.

Murray, R. K. et ál. (2015). *HARPER. Bioquímica ilustrada. 29a edición. McGraw Hill.*

O'Reilly, M.S. et ál. (1997). Endostatin an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell.* Jan 24. 88:277-285.

Phansih, M. K. et ál. (2000). Tumoral calcinosis associated with pyrexia and systemic inflammatory response in a patient hemodialysis: successful treatment using intravenous pamidronate. *Nephrol Dial Transplant.* 15:1691-1693.

Rachnerd, T.D. & Hofbauer, K.S. (2011). Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 377:1276-1287.

Restrepo C.A. y Manjarrés G. (2009). Controversia en relación con el uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedad renal. *Acta Med Colomb.* 34:176-184.

Richards, J.B. et ál. (2008). Bone mineral density, osteoporosis and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet.* 371:1505-1512.

Roelofs, A.J.; Thompson, K.; Gordon, S. & Rogers, M. J. (2006). *Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates: Current Status. Clin Cancer Res.* 12: 6222-6230.

Romero Barco, C.M. et ál. (2012). *Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. Reumatol. Clin.* 8(3):149-152.

Rosen, L S, et ál. (2003). *The long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. Cancer.* 98:1735-1744.

Rowland, M. & Tozer, T.N. (2011). *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications. 4rd. Ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia.*

Russell, R. G. & Rogers, M. J. (1999). *Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. Bone.* 25: 97-106.

Sartori, P et ál. (2015). *Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. Rev Argent Radiol.* 79(1):40-46.

Sosa Henríquez, M.; Vicente Barrero, M. y Bocanegra Pérez, S. (2011). *Osteonecrosis de los maxilares: nuevas evidencias sobre su etio-patogenia. Rev Osteoporos Metab Miner.* 3:5-6.

Taylor, R.C.; Cullen, S.P. & Martin, S.J. (2008). *Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. Nat Rev Mol Cell Biol.* 9:231-241.

Toussaint, N.D.; Elder, G.J. & Kerr P.G. (2009). *Bisphosphonates in Chronic Kidney Disease; Balancing Potential Benefits and Adverse Effects on Bone and Soft Tissue. Clin J Am Soc Nephrol.* 4: 221-233.

Trouvin, A.P. & Goëb, V. (2010). *Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. Clinical Interventions in Aging.* 5: 345-354.

Vink, A, et ál. (2007). *HIF-1 alpha expression is associated with an atheromatous inflammatory plaque phenotype and upregulated in activated macrophages. Atherosclerosis.* 195(2):69-75.

Wierna, A. et ál. (2009). *Osteonecrosis maxilar postextracción dentaria en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos: presentación de 2 casos clínicos. Rev Circ Argent Odontol.* 66:14-18.

Ylitalo, R. (2000). *Bisphosphonates and atherosclerosis. Gen Pharmacol.* 35:287-896.

Young, S.G. et ál. (2013). *Targeting Protein Prenylation in Progeria. Sci Transl Med.* 2(5):171-174.