

## **Bifosfonatos. Problemas óseos asociados al uso. Osteonecrosis del Maxilar - Fracturas Atípicas**

A raíz de la observación por parte del representante del colegio de Odontólogos de un aumento en los casos de Osteonecrosis del Maxilar en pacientes que estaban tomando bifosfonatos, secundado por casos de Fracturas Atípicas descritas por el representante del Colegio de Médicos, se hace una recolección de datos y bibliografías para así poder entender su mecanismo de acción y establecer sus efectos secundarios.

Este trabajo está orientado a ver los efectos secundarios de los bifosfonatos, particularmente Osteonecrosis del Maxilar y Fracturas Atípicas, en pacientes con osteoporosis postmenopáusicas.

Esta monografía se divide en:

- HUESO: aspectos fisiológicos breve descripción
- OSTEOPOROSIS: breve descripción
- BIFOSFONATOS: mecanismo de acción. Efectos secundarios.
- RECOMENDACIONES ESTUDIOS: de organismos de salud (en particular el Español). Otros estudios.
- CONCLUSIONES

### **Hueso :**

El esqueleto tiene una misión estructural esencial para el soporte y anclaje de las vísceras, los sistemas musculotendinosos, así como la protección de algunos órganos (ejemplo pulmones y cerebro). Además, su matriz mineralizada contiene grandes cantidades de calcio y fósforo, cuya movilización ayuda a mantener las concentraciones séricas normales de estos, además de contribuir a tamponar las alteraciones del equilibrio ácido-base.

El tejido óseo está sometido a un proceso continuo de remodelado, el cual hace posible reparar microlesiones cuya acumulación comprometería la resistencia del hueso. También permite disponer de un pool de calcio, fósforo, magnesio, etc. fácilmente movilizable.

La estructura ósea está formada por una fase mineral sólida, íntimamente asociada a una matriz orgánica, compuesta en un 90 a 95 % por colágeno tipo 1.

La parte no colagenosa de la matriz orgánica contiene proteínas derivadas del suero, glucoproteínas, fosfoproteínas y otras proteínas. La fase ósea mineral está integrada por calcio y fosfato (Hidroxiapatita).

La fase ósea mineral se deposita en íntima relación con las fibrillas de colágeno y se localiza dentro de los orificios de las fibrillas de colágeno. La organización arquitectónica del mineral y de la matriz da lugar a un material bifásico que se adapta de forma muy especial para resistir las fuerzas de tipo mecánico.

Células del hueso:

1 Células progenitoras: producen mitosis y se transforman.

2 Osteoblasto OB: son los responsables de la formación y organización de la matriz y de su posterior mineralización. Además liberan algunos factores que son mediadores de la resorción ósea. En los osteoblastos se encuentran receptores para hormona paratiroidea PTH y para 1,25 vit d. A medida que el osteoblasto segrega la matriz (que luego se mineraliza) la célula se rodea de esta y se transforma en un Osteocito que se comunica con los vasos sanguíneos a través de diversos canalículos.

Derivan de células mesenquimatosas.

Las proteínas morfogenéticas óseas inducen la formación de OB a partir de sus células progenitoras y una vez formados los estimulan para sintetizar las proteínas osteoespecíficas. Otros factores que pueden estimular la diferenciación de los OB son: -Factor de crecimiento derivado de plaquetas –Factores de crecimiento semejantes a insulina – Interleucina.

Las principales funciones de los OB son :1 secreción de colágeno tipo1 y otras proteínas óseas 2 Mineralización de la matriz orgánica no mineralizada conocida como osteoide 3 Los OB también regulan el reclutamiento, diferenciación y estimulación de los OC a través de la expresión y secreción de Citoquinas.

Los OB producen las sig. Citoquinas :- Factor estimulante de colonias de macrófagos-monocitos(M-CSF)(aumenta su expresión por estímulo de PTH siendo su función inducir la diferenciación de las células osteoprogenitoras de los OC en Pre-OC) –Factor de diferenciación de osteoclastos(RANK L) (se encuentra en la superficie celular es esencial en la estimulación de la osteoclastogénesis) – Osteoprotegerina (OPG)(es un receptor señuelo, no está en la superficie celular sino que está soluble dentro de la célula) – Interleucina(estimula la hematopoyesis desde estados tempranos así como la osteoclastogénesis).

Las células precursoras de los OB llegan al tejido óseo por migración de sus osteoprogenitoras del tejido conectivo vecino.

3 Osteocito : son los Ob que han quedado atrapados en la matriz ósea mineral. Detectan cambios en el flujo del líquido intersticial y también cambios en los niveles de hormonas circulantes. Pasan por varias fases de maduración hasta quedar rodeado por la matriz y se mantiene en un estado de aparente reposo.

El Osteocito tiene una fase .formativa (en la que todavía mantiene actividad osteoblastica).  
.resorción (es capaz de resorber la matriz ósea de los bordes de su laguna fase osteolítica)  
.degenerativa (apoptosis)

Los osteocitos se mantienen en contacto entre si y con células de la superficie ósea mediante una red de prolongaciones citoplasmáticas alojado en un sistema canalicular existente en el seno del tejido óseo.

4 Células tapizantes del hueso (células lining): derivan del osteoblasto son células planas muy delgadas, separa el fluido intersticial de los fluidos del hueso.

5 Osteoclasto: son los responsables de la resorción de la matriz ósea. Se localizan en las superficies óseas. Son células multinucleadas derivadas de células Hematopoyéticas, que bajo la dirección del factor estimulante de colonias de macrófagos pueden diferenciarse o en monocitos-macrófagos o preosteoclastos estos últimos se fusionan para formar OC multinucleados que se encargan de la resorción ósea Los precursores de los OC llegan al hueso de la circulación. Tiene en su superficie receptores para algunas citoquinas RANK la estimulación de RANK es esencial para reclutamiento, diferenciación y activación de los OC. Presenta una porción de su membrana arrugada con la que se adhiere a la superficie del hueso (integrinas) La resorción ocurre en espacios festoneados lagunas de Howship. Presenta receptores para la Calcitonina.

Un prerequisite para que haya depósito de hueso es la resorción del hueso preexistente por el OC cuya diferenciación y actividad depende de los OB.

## **Matriz Osea**

1 Constituyentes orgánicos (principalmente Colágeno tipo 1 osteocalcina osteopontina etc)

2 Constituyentes inorgánicos ( hidroxapatita,  $\text{CaCO}_4$ ,  $\text{SO}_4$ , F, Mg(OH), etc.

EL Hueso esta expuesto a un proceso continuo de renovación remodelación osea .Proceso comienza cuando acuden los Preosteoclastos (fase activación) los cuales al transformarse en osteoclasto maduro comienza a resorber hueso (fase de resorción)labrando una cavidad tuneliforme en el hueso cortical o lacunar en el trabecular (laguna de Howship) que tras un periodo de aparente inactividad (fase inversión) será rellenado por el nuevo tejido formado por los osteoblastos.

Inicialmente los osteoblastos forman la matriz orgánica(osteoide)que se mineraliza después (fase de formación)

Balance óseo= cantidad hueso destruye – cantidad de hueso que se forma.

Este balance es igual a cero hasta 30 a 40 años luego va disminuyendo aprox. un 3% a partir de esa edad.

Como vimos tenemos 4 Fases:

1 Activación pre osteoclastos que proliferan se diferencian y se fusionan. En esta fase intervienen cambios en la situación endocrinológica, cambios en el ambiente del lugar que va a ser remodelado, cambios en la estructura ósea surgido como consecuencia del envejecimiento o del sufrimiento de un daño.

2 Resorción los Osteoclastos establecen contacto con la matriz ósea. La unión se sigue de la activación en el osteoclasto de la quinasa, es una molécula que interviene en la organización del osteoclasto así adaptando la célula su configuración característica (borde rugoso anillo rico en filamentos de actina multinucleado )Tras fijarse a la superficie ósea los osteoclastos maduros comienzan a resorber. Hay secreción de H<sup>+</sup> a través de un mecanismo de transporte activo ATPasa-dependiente. Estos H<sup>+</sup> se forman de la transformación previa de CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O e H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gracias a la acción de la enzima anhidrasa carbónica. Esta secreción H<sup>+</sup> facilita la disolución del cristal de hidroxiapatita crea las condiciones de ph para que actúen enzimas lisosomales (catepsina, etc.) que disuelve la matriz orgánica. Las sustancias liberadas del hueso pasan al interior del osteoclasto que los procesa. Luego los osteoclastos desaparecen por apoptosis.

3 Inversión se establecen señales que reclutan osteoblastos van llegando precursores de osteoblastos que proliferan y se diferencian en osteoblastos maduros) llenando con nuevo tejido óseo el hueco. En el mecanismo de acoplamiento entre osteoclasto y osteoblasto se cree que intervienen factores presentes en la matriz liberada cuando ocurre la resorción.

4 Formación los osteoblastos sintetizan y depositan la matriz osteoide que posteriormente se mineralizara. Aproximadamente la mitad de los osteoblastos formados mueren por apoptosis. La otra mitad o se transforma en osteoblasto de superficie recubriendo el hueso recién formado o bien a medida que forman hueso quedan enterrados en el transformándose en Osteocito.

#### Regulación Remodelación Ósea

Existen factores de Naturaleza Física: estímulos mecánicos etc.

Factores Humorales: .Sistémicos (hormonales PTH, Calcitriol, Hormonas Sexuales, Hormona de crecimiento , Glucocorticoides y Hormonas Tiroideas

.Locales (paracrinos) Los factores locales pueden encontrarse preformados en la matriz ósea y liberados durante la resorción o ser sintetizados por los osteoblastos o por otras células.

Se sabe que en la formación de osteoclastos intervienen células inmaduras de estirpe osteoblastica las cuales poseen en su membrana (rankl) capaz de unirse a un receptor (Rank) presentes en los preosteoclastos y los osteoclastos.

En la formación de los OC intervienen células inmaduras de estirpe OB, las cuales poseen en su membrana una proteína RANK L capaz de unirse a un receptor presente en los preOC y OC. Dicha unión determina la puesta en marcha en estas células de fenómenos de diferenciación y activación, así como de inhibición de la apoptosis. Por otro lado, las mismas células inmaduras de

estirpe osteoblastica que expresan en su superficie el RANK L producen y segregan una proteína OPG con afinidad por este, la unión OPG al RANK L impide el acceso de RANK y por lo tanto la diferenciación y activación osteoclastica.

En Resumen:

Para diferenciarse y madurar las células de estirpe osteoclastica deben tener contacto directo con los OB mediante la unión de un receptor a su ligando presentes en las respectivas membranas. Si hay suficiente OPG en el medio se unira al RANK L de los OB impidiendo su intreraccion con el RANK de los precursores osteoclasticos lo que frenara el proceso de funcionalización osteoclastioca.

El gen promotor de RANK L contiene elementos que responden a glucocorticoides y a vitamina D.

En experimentos in vitro el RANK L demostró: estimular la diferenciación ,sobrevida y fusión de células precursoras osteoclasticas para activar osteoclastos capaces de formar lagunas de resorción.

Administración parenteral de RANK L en ratones in vivo provocan osteoporosis severa asociada con aumento de la actividad osteoclastica perdida ósea rápida y severa hipercalcemia. En ratones deficientes de RANK L tiene severa osteopetrosis, alteración de la erupción dentaria y faltas de osteoclastos maduros, indicando que el RANK L es requerido para la activación y diferenciación osteoclastica-

RANK :

La activación de RANK induce osteoclastogenesis in vitro.En modelos in vivo la presencia de RANK es esencial para la diferenciación y activación osteoclastica. Ratones transgénicos con sobreexpresión de RANK exhiben un fenotipo osteopetrotico y descienden la osteoclastogenesis .

La expresión de RANK sobre células osteoclasticas es estable y con una pequeña regulación por agentes osteotropicos a diferencia del RANK Ly de la OPG que están regulados por multiples factores.

OPG :

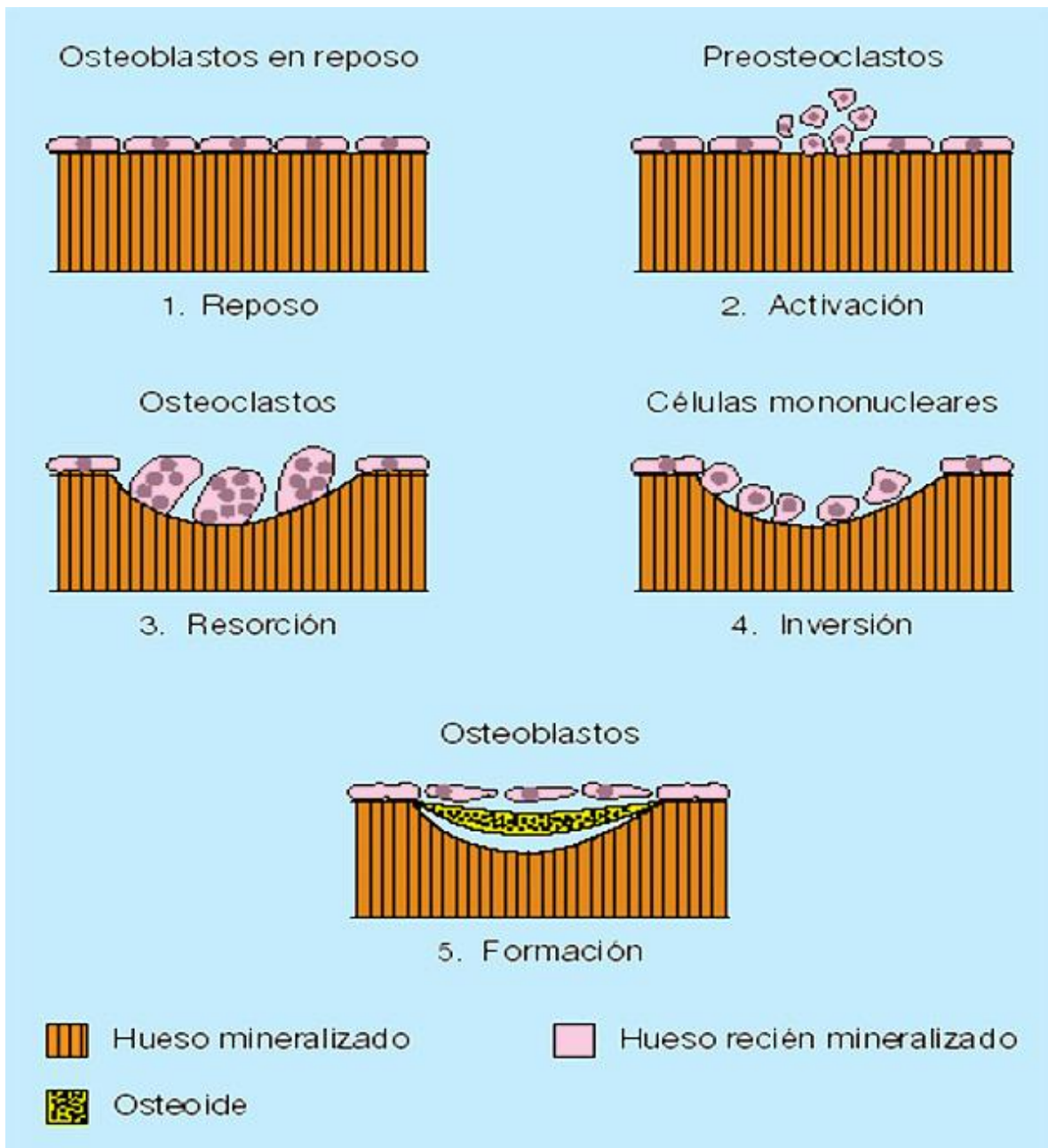
No tiene dominio transmembrana. Es expresada en altas concentraciones por una variedad de tejidos y tipos de células ( a diferencia de RANK Ly de RANK cuya expresión es restringida ). En el hueso es principalmente producida por células de la línea osteoblastica

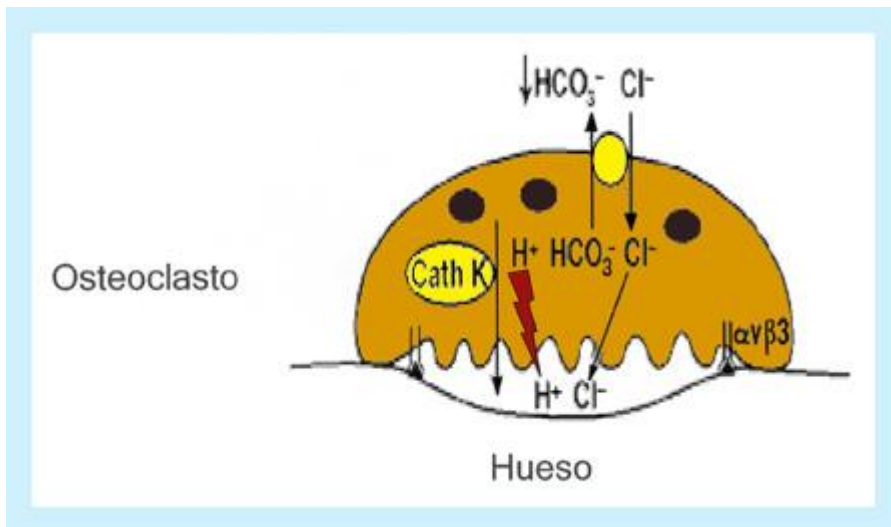
In vitro la OPG inhibe la diferenciación, sobrevida y fusión de las células precursoras osteoclasticas , bloqueando la activación de OC maduros e induciendo su apoptosis.

Sobreexpresión de OPG en ratones transgénicos es asociado a severa osteoprotosis similar a lo que sucede en ratones sin RANK y sin RANK L. La disminución de la expresión de OPG se asocia a

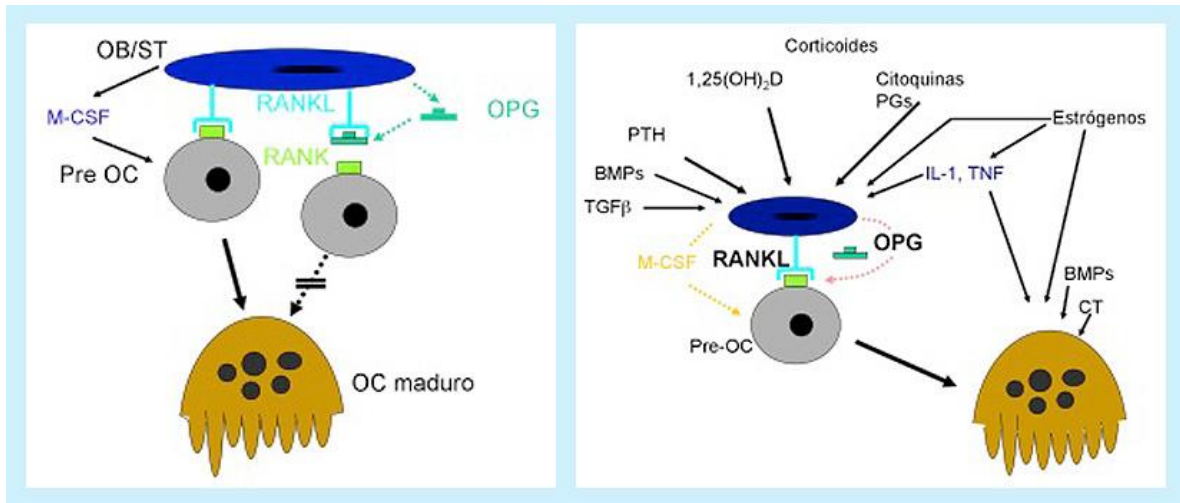
severas cuadros de osteoporosis , aumento de la actividad osteoclastica como asi también calcificación arterial severa lo que indica el papel protector de la OPG en sistema vascular.

La administración parenteral de OPG recombinante en roedores normales produce aumento de la masa ósea y previene la pérdida ósea inducida por ovariectomia sin los efectos colaterales esqueléticos y extraesqueléticos .





FACTORES ESTIMULANTES DE LA RESORCIÓN ÓSEA	FACTORES ESTIMULANTES DE LA FORMACIÓN ÓSEA
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Prostaglandinas (PGE2).</li> <li>· Leucotrienos.</li> <li>· Interleuquinas (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, IL-17).</li> <li>· Factores de necrosis tumoral (TNF-a, TNF-b).</li> <li>· Factores estimulante de colonias:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF).</li> <li>– Macofagicas (M-CSF).</li> </ul> </li> <li>· Factor inhibidor de la leucemia (LIF).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Interleuquina 4 (IL-4).</li> <li>· Factor transformante beta (TGF-b).</li> <li>· Proteínas morfogenéticas del hueso (BMP).</li> <li>· Factor de crecimiento fibroblástico (FGF).</li> <li>· Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).</li> <li>· Interferón gamma (IFN-g).</li> <li>· Factores de crecimiento similares a la insulina:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– IGF-1.</li> <li>– IGF-2.</li> </ul> </li> </ul>



## OSTEOPOROSIS :

Patología que se caracteriza por una disminución en la fortaleza ósea que incrementa el riesgo de fracturas (fortaleza ósea esta determinada por la densidad mineral ósea y por la micro arquitectura)

A medida que la expectativa de vida de la población se incrementa, la prevalencia de las enfermedades crónicas degenerativas aumenta de manera paralela.

La osteoporosis se caracteriza por una disminución en la masa ósea debido a un deterioro en la micro arquitectura del tejido óseo con un consecuente aumento en el riesgo de fractura.

Alteraciones que puede conducir

- 1 Falla para alcanzar un pico de masa optimo en las fases de formación y consolidación ósea
- 2 Aumento en la resorción ósea
- 3 Inadecuada formación ósea

Estas alteraciones son consecuencias de influencias genéticas y ambientales y pueden actuar en las diferentes etapas de la integración de la masa ósea a lo largo de la vida: Formación Consolidación Mantenimiento y Pérdida ósea.

Los cambios en la masa ósea siempre son secundarios a un desequilibrio entre la resorción y formación ósea

La osteoporosis se da cuando la resorción aumenta y/o la formación disminuye y actúan sobre una masa ósea que no alcanza un nivel optimo en la fase de formación y consolidación



La osteoporosis se caracteriza por la disminución del grosor cortical y del número y tamaño de las trabéculas del hueso esponjoso. Los pacientes muestran en general menos musculatura y peso corporal medio. Por ende el ejercicio posee un efecto beneficioso sobre la masa ósea.

### BIFOSFONATOS :

Los bifosfonatos y los pirofosfatos naturales tienen gran similitud en su estructura y ambos se unen fuertemente a la hidroxiapatita del hueso.

Sustituyen la estructura P-O-P del pirofosfato por P-C-P lo que les confiere la posibilidad de anexionar dos radicales (R1 R2).

Las cadenas R1 y R2

Originan compuestos de diferentes características :

R1 : la presencia de grupo OH- incrementa la ligazón con la hidroxiapatita y potencia en la prevención del crecimiento y disolución de los cristales de hidroxiapatita.

La unión a la hidroxiapatita es en forma de tridente donde un átomo de oxígeno de cada grupo fosfonato se une al calcio de la hidroxiapatita y además de las anteriores se unen por el OH- del carbono esta unión es fuerte y explicaría el mecanismo por el cual inhibirían la mineralización ósea.

R2 : la conformación estructural y tridimensional influencia la capacidad para interactuar con otras moléculas específicas y determinar su actividad biológica

Esta cadena es responsable de la potencia, donde la introducción de Nitrógeno potencia más la inhibición de resorción ósea.

Su mecanismo sería a través de :

-interferir con la vía de mevalonato (esta vía lleva a la producción de colesterol produciendo en su metabolismo intermedio dos compuestos que a su vez son necesarios para la prenilación de pequeñas moléculas GTPasas necesarias para la función osteoclastica)

-evitan la apoptosis de los OB y Osteocitos mediante la activación de quinasas activadas por señales extracelulares.

Los bifosfonatos reducen el recambio óseo disminuyendo el número de lugares de remodelado activo donde tiene lugar la resorción excesiva.

Los bifosfonatos alteran el metabolismo óseo a nivel Tisular , Celular y Molecular:

Tisular: disminuye el recambio óseo por reducción en la resorción ósea

Celular: alterando reclutamiento adhesión apoptosis y actividad de los OB

Molecular: alterando función OC por interacción con receptores de superficie o enzimas intracelulares

Es probable que los bifosfonatos no actúen todos a través del mismo mecanismo y que un bifosfonato actúe sobre más de un mecanismo de acción .

El principal mecanismo de acción son los OC que se da por 4 mecanismos :

- 1- Inhibir formación/reclutamiento de los OC por un mecanismo que impide su diferenciación
- 2- Disminuir adhesión de los OC a la matriz ósea
- 3- Reducir vida de los OC por un aumento en apoptosis
- 4- Inhibir la actividad de los OC.

Los OB regulan la actividad de los OC , los bifosfonatos actúan sobre los OB modulando la liberación de factores solubles que regularían la osteoclastogénesis como la actividad osteoclastica

Los Macrófagos son células que liberan gran variedad de citoquinas . Los bifosfonatos inhiben la proliferación y función de los macrófagos.

Los bifosfonatos interfieren en la adhesión e invasión de células tumorales por cambios en el microambiente. También promueve apoptosis de OC y de células tumorales

Farmacocinética

Absorción :

Son compuestos de gran polaridad , por lo que se absorbe con dificultad variando su biodisponibilidad entre el 1 y 10 % .Una pequeña parte se absorbe en el estómago y el resto por difusión pasiva en el intestino delgado.

La presencia de alimentos en especial hierro y calcio disminuyen considerablemente su disponibilidad debido a la formación de complejos insolubles. Esto hace que se recomiende su ingestión por la mañana en ayunas 30 minutos antes de ingerir alimentos y con un volumen suficiente de agua para favorecer su dispersación en el estómago.Los pacientes deben evitar tomar líquidos o alimentos durante media hora siguiente . Además se recomienda que no este en decúbito durante ese periodo, para evitar el reflujo y la aparición de lesiones esofágicas.

Distribución

Semivida de eliminación en plasma es de 0.5 a 2 hs. Entre 20 -80 % de la dosis absorbida se fija en el hueso, el resto se elimina por vía renal.

Metabolismo y Excreción

Resisten la hidrólisis y se eliminan sin modificar por vía renal.

La semivida de eliminación de los bifosfonatos fijados en el hueso es superior a los 10 años. Se van eliminando con la misma resorción del hueso.

Nuevos Bifosfonatos :

La apoptosis excesiva de OB se asocia con menor producción de hueso , mientras que la mayor apoptosis de los osteocitos compromete la comunicación intercelular y con la superficie del hueso.

La disminución de la masa ósea y el aumento de la fragilidad es consecuencia de incremento de OB y de osteocitos.

Los bifosfonatos evitan la apoptosis de OB y osteocitos mediante la activación de la ERK1/2 , un mediador de señales de supervivencia. Mediante la apertura de los hemicanales de conexina 43.

Los canales intercelulares , o canales gap , interviene en la comunicación entre los OB y los osteocitos. En condiciones normales esta cerrada , se abren transitoriamente .

La ausencia de la conexina 43 se asocia con una menor expresión de genes específicos de los OB y con una menor fusión de los OC. Los hemicanales de conexina 43 son fundamentales para la transmisión de las señales de supervivencia de los bifosfonatos. Para que los bifosfonatos ejerzan la acción antiapoptótica es necesaria la molécula intacta de conexina 43.

La inhibición de la apoptosis de los OB y de los osteocitos , sin comprometer la resorción , es suficiente para evitar parcialmente los efectos adversos de los glucocorticoides.

Los bifosfonatos evitan la resorción ósea por mecanismos directos sobre los OC y por la inhibición de la apoptosis de los OB y osteocitos. El primer efecto es el predominante por ende resulta difícil establecer la contribución exacta del efecto antiapoptótico sobre las células OB en la acción de los bifosfonatos en el hueso.

Diversos análogos de los bifosfonatos tradicionales pueden inhibir la apoptosis de OB y osteocitos sin afectar a los OC. Hay información que sugiere que la inhibición de la apoptosis de OB y osteocitos es uno de los mecanismos por los cuales los bifosfonatos son beneficiosos para la salud ósea .

En CONCLUSION la identificación de un grupo de análogos de los bifosfonatos que solo evitan la apoptosis de OB y osteocitos sin modificar la actividad de OC permitió confirmar la importancia de la inhibición de la apoptosis de las células formadoras de hueso para evitar los efectos adversos óseos de los glucocorticoides . La posibilidad de utilizar estos en pacientes que no está indicada la reducción del remodelado óseo da inicio a una nueva terapéutica.

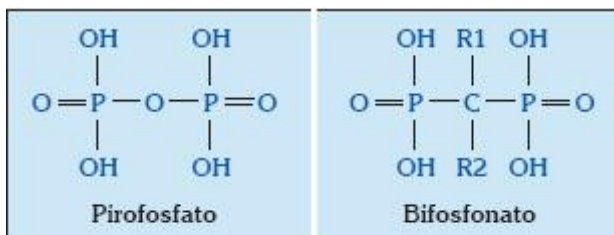
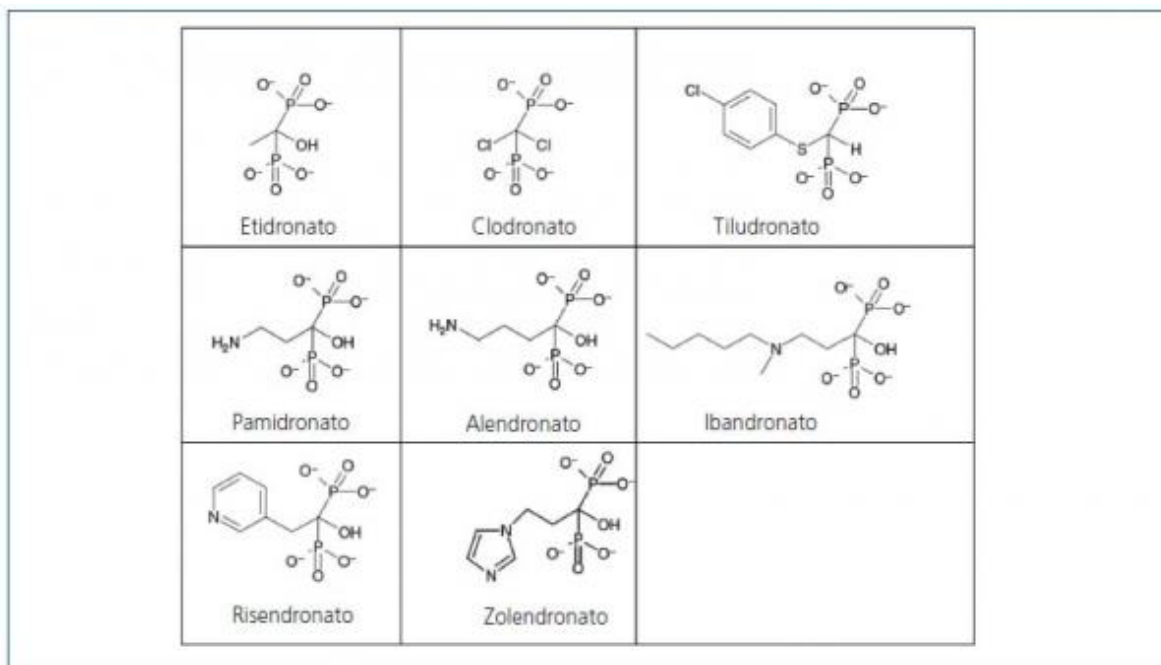
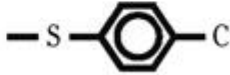

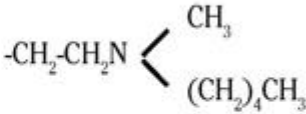
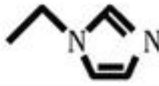


Fig. 1. Estructura química del pirofosfato y los bifosfonatos.



**Tabla 1.** Composición de los bisfosfonatos<sup>1,2,4</sup>.

Bisfosfonato	R1	R2
Etidronato	-OH	-CH <sub>3</sub>
Clodronato	-Cl	-Cl
Tiludronato	-H	
Alendronato	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>
Risedronato	-OH	
Ibandronato	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> N 
Pamidronato	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
Zoledronato	-OH	

EFFECTOS SECUNDARIOS :

EFFECTOS ADVERSOS DIGESTIVOS:

Son frecuentes entre pacientes que toman bifosfonatos por vía oral pudiendo presentar Dispepsias, Nauseas, Dolor Abdominal, Esofagitis Erosiva, e incluso Ulceras Esofágicas.

La mayoría de los casos de estomatitis se han presentado con alendronato, por lo que el centro nacional de farmacovigilancia de Holanda ha emitido un informe en el que se considera como una reacción adversa establecida para este fármaco.

Se cuestiona la aparición de Cáncer de Esófago como efecto adverso .No encontrándose una asociación de significación estadística entre toma de bifosfonato y la incidencia de adenocarcinoma de esófago ( aunque se lo debe tener en cuenta ).

## TRASTORNOS INFLAMATORIOS OCULARES:

Los bifosfonatos por lo general inducen reacciones inflamatorias entre ellas Conjuntivitis Uveítis Y epiescleritis.

Estos fármacos podrían estimular la liberación de citosinas proinflamatorias que podrían contribuir a una reacción inmunológica la que la úvea sería el órgano diana . También se podrían relacionar con la estructura química. Las reacciones oculares también podrían estar relacionadas con una reacción idiosincrática.

Se propusieron algunas recomendaciones para el manejo de pacientes tratados con bifosfonatos que presentan efectos adversos oculares

### **TABLA II. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS QUE PRESENTAN EFECTOS ADVERSOS OCULARES (141)**

---

Los pacientes con pérdida visual o dolor ocular deben ser enviados a un oftalmólogo.

---

Una conjuntivitis inespecífica raramente requiere tratamiento y se suele aliviar o desaparecer a pesar de seguir el tratamiento con el bifosfonato.

---

Los casos de uveítis anterior o posterior pueden ser graves. Requieren tratamiento tópico y, en algunos casos, sistémico. Puede ser necesario retirar el bifosfonato con el fin de resolver la inflamación.

---

En caso de epiescleritis puede ser necesario tratamiento tópico, pero no es preciso suspender la administración del bifosfonato.

---

## HIPOCALCEMIA:

Son potentes inhibidores de la resorción ósea y como consecuencia pueden provocar un descenso de los niveles circulantes de calcio, sobre todo si se alcanzan concentraciones altas de manera brusca, como ocurre en la vía intravenosa.

Este efecto es mas frecuente en pacientes con factores de riesgo como Hipoparatiroidismo , previa deficiencia de vitamina D e Insuficiencia Renal.

En pacientes con bifosfonatos orales la Hipocalcemia es rara y se puede observar semana después del inicio de la terapia, como mecanismo compensador se produce un aumento de secreción de PTH que podría disminuir los efectos del bifosfonato sobre el hueso por ende se debe asegurar un

adecuado consumo de calcio y normalizar los niveles o corregir el déficit de Vit D3 en todos los pacientes antes y durante el tratamiento.

#### DOLOR OSEO ,MUSCULAR O ARTICULAR

Pueden aparecer de días a años después de iniciado el tratamiento . Pudiendo confundir con síntomas pseudogripales agudos .

Este dolor habitualmente se mantiene con el tratamiento . No se conocen factores de riesgo ni su incidencia No se puede establecer una relación causal entre esta sintomatología y la toma de bifosfonatos.

#### FIBRILACION AURICULAR ( FA )

Su presencia aumenta con la edad y aunque no suele ser una grave amenaza , predispone a la aparición de problemas mas serios como Embolia Cerebral o Disfunción Ventricular.

Hay una considerable incertidumbre en cuanto a la evidencia global. Habrá que considerar también la existencia de otros factores de riesgo e individualizarse.

En aquellos pacientes que puedan presentar mayor predisposición a la FA y que sufren solo un ligero aumento del riesgo de fracturas habrá que sopesar el riesgo de indicar esta medicación.

#### TOXICIDAD RENAL:

Tienen relevancia en pacientes con insuficiencia renal y la FDA recomienda precaución de utilizarlos en pacientes con aclaramiento de creatina inferior a 30 ml/min.

La mayoría de los casos de toxicidad renal se observaron en bifosfonatos intravenosos .

Es aconsejable realizar controles de la función renal antes, durante el tratamiento con bifosfonatos orales ( ya que se suelen utilizar en pacientes mayores de 70 años ). Además de extremar precauciones en pacientes sometidos a tratamiento por vía intravenosa .

#### MISCELANEAS:

Reacciones cutáneas leves (exantema , prurito ,etc ).Siendo raros los casos de procesos graves .

#### OSTEONECROSIS DEL MAXILAR ONM:

Este tema será desarrollado con mayor profundidad y con mas datos por parte del colegio de Odontólogos.

Se trata de una lesión ósea donde los primeros casos se publicaron 2003 y 2004 y desde entonces se han incrementado.

La AMERICAN ASBMR ha recomendado la utilización de la sig. Definición “ un área de hueso expuesto que persiste durante mas de 8 semanas en ausencia de radiación previa y/o metástasis en la mandíbula “

La patogenia se basa en la acción de los bifosfonatos sobre el metabolismo Ca/P y los OB que indirectamente inhiben la neoangiogenesis osea y lesionan el endotelio de los pequeños vasos . Los maxilares están sometidos a un estrés constante se producen micro fracturas y el hueso se vuelve quebradizo e incapaz de reparar estas micro-fracturas.

Si además estas micro fracturas se exponen al medio oral (como en el caso de una exodoncia) son infectadas por la flora y evoluciona hacia una osteomielitis que destruye el hueso.

Factores de riesgo : diagnostico de cáncer (especialmente de mamas), tratamiento concomitante con quimioterapia , radioterapia y corticoides , infección o patología oral preexistente y presencia de anemia o de alteraciones de la coagulación.

Bifosfonatos nitrogenados endovenosos tienen una incidencia de complicaciones mucho mas elevadas , las lesiones aparecen antes y son mucho mas agresivas y complicadas de resolver.

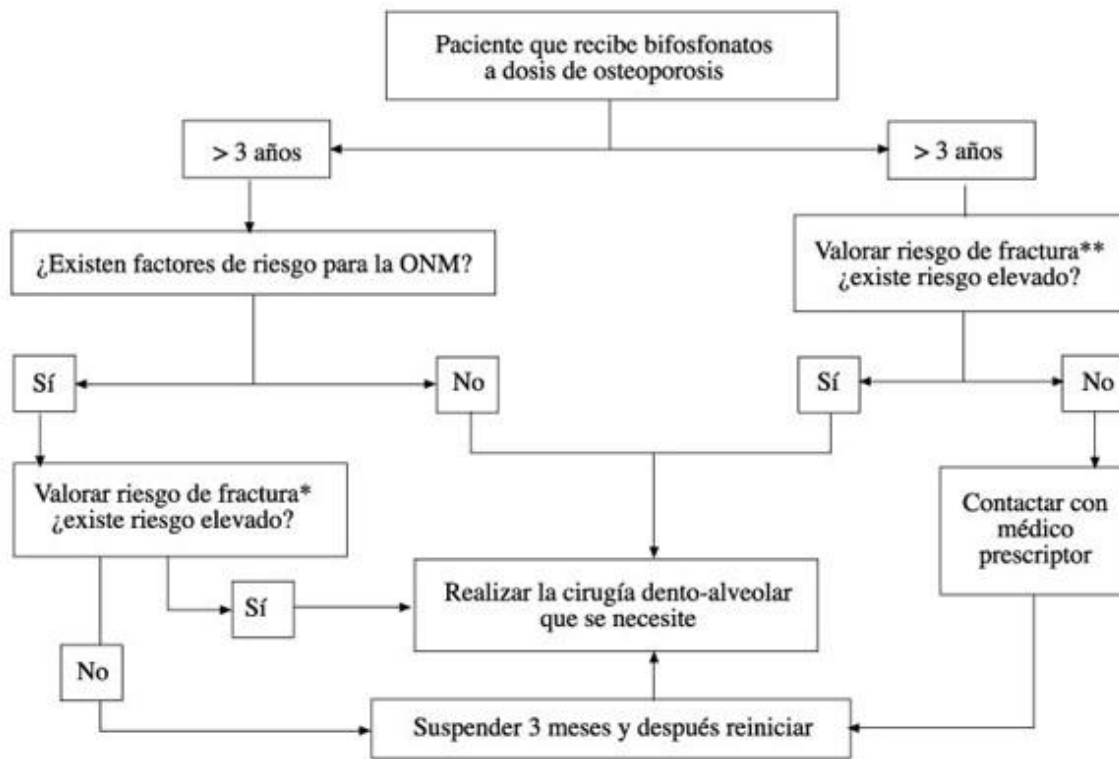
La ONM por bifosfonatos suelen aparecer entre 4 meses y 6 años de iniciado el tratamiento.

En el caso de bifosfonatos orales el tiempo medio de consumo es de 5, 6 años y cuando es endovenoso inferior a 1 año .Las lesiones se desarrollan con mas frecuencia en zonas en las que se ha practicado una cirugía ( como es el caso de extracciones dentales , apicectomia , cirugías periodontales y colocación de implantes ).

Es mas frecuente en el maxilar inferior y en la zona molar. La forma típica de presentación consiste en : falta de cicatrización después de una exodoncia o bien una exposición osea que se manifiesta con dolor , inflamación de los tejidos blandos , infección , movilidad de los dientes y el drenaje y que no tiende a la curación.

Actualmente en España las recomendaciones se centran en individualizar la prescripción de bifosfonatos en función del riesgo de fracturas que represente el paciente en concreto y en la prevención con medidas higiénico dentales y revisión por parte del dentista.





\* > 70 años, presencia de fracturas previas y T-score < -2,0  
 \*\* > 70 años, presencia de fracturas previas y T-score < -3,0

Fig. 1. Algoritmo de tratamiento para pacientes que reciben bifosfonatos.

#### FRACTURAS ATÍPICAS:

Este tema será desarrollado con mayor profundidad y con mas datos por el colegio de Médicos.

Se piensa que las fracturas por estrés ocurren como consecuencia de un desequilibrio entre la acumulación de micro-lesiones y la remodelación reparativa.

En el 2005 se descubren los primeros casos de fracturas espontaneas de femur con retraso de resolución en pacientes tratados con alendronato durante un periodo superior a 3 años , que solían tratarse de mujeres de edad avanzada que reciben durante años alendronato para el tratamiento de osteoporosis , osteopenia y que presentan una fractura espontanea de diáfisis proximal de fémur o subtrocanteriana.

Parece que es debido a una excesiva supresión del recambio óseo , dando lugar a un hueso frágil y quebradizo a pesar del aumento de la densidad mineral ósea.

El patrón radiológico es típico y consiste en una fractura simple horizontal u oblicua con un ángulo menor igual 30 grados asociado a una típica hipertrofia de la diáfisis cortical.

Algunos pacientes han presentado fractura de ambos fémur. Es conveniente recordar que los bifosfonatos disminuyen la tasa total de fracturas. También hay que tener en cuenta la existencia de otros factores de riesgo ya que en la mayoría de los estudios se excluyeron a los pacientes que recibían otros medicamentos los cuales podrían influir en el recambio óseo. Siendo posible que el tratamiento concomitante con otros medicamentos aumente el riesgo (se han publicado casos relacionados con toma de fármacos inhibidores de la bomba de protones, también de corticoides).

Los bifosfonatos no se deberían considerar en pacientes que se recuperan de una fractura reciente.

Es el médico el único responsable de evaluar riesgo – beneficio de esta medicación.

## COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2009/10  
25 de septiembre de 2009

### NOTA INFORMATIVA

## RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS DEL MAXILAR ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS

### Antecedentes

Los bisfosfonatos son un grupo de medicamentos, análogos sintéticos de la hidroxiapatita, que reducen la velocidad de recambio óseo, inhibiendo la resorción, principalmente mediante la inhibición de la acción de los osteoclastos. Se utilizan en pacientes con enfermedades oncológicas (hipercalcemia tumoral, metástasis óseas osteolíticas) y en patología reumatológica (osteoporosis posmenopáusica o inducida por corticoides, enfermedad ósea de Paget).

En España están disponibles los principios activos alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zoledronato. Los medicamentos que contienen estos principios activos difieren en indicaciones, posología y vías de administración. Puede consultar las Fichas Técnicas en la web de la AEMPS (<http://www.aemps.es-CIMA>).

La osteonecrosis del maxilar (ONM) se asoció primeramente al tratamiento con bisfosfonatos en 2003, en relación sobre todo con la utilización de zoledronato y pamidronato por vía intravenosa en indicaciones oncológicas. Como consecuencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió en [noviembre de 2005 una Nota Informativa](#), en la que se realizaban recomendaciones específicas de prevención, y se procedió a la actualización de las Fichas Técnicas.

La experiencia acumulada desde entonces ha permitido establecer una definición más clara de la ONM y confirmar que se trata de una reacción adversa grave y potencialmente incapacitante, que puede afectar de manera muy relevante a la calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, requiere un tratamiento que debe ser realizado por profesionales con experiencia.

Además, se han comunicado casos de ONM asociados al tratamiento con bisfosfonatos orales prescritos para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget y otros usos no oncológicos. Así mismo, se han publicado diferentes estudios epidemiológicos y recomendaciones, aunque persisten importantes incertidumbres y muchas de las recomendaciones siguen estando basadas en experiencias y opiniones de grupos de expertos.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de uso humano (CSMH) de la AEMPS y, en el ámbito europeo, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (CHMP Pharmacovigilance Working Party: PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han evaluado los datos disponibles con el fin establecer recomendaciones actualizadas para la prevención de la ONM asociada a bisfosfonatos. Como resultado

de la evaluación europea, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (CHMP), del que forma parte la AEMPS, ha publicado, tras su reunión del mes de septiembre de 2009 un informe de evaluación, que podrá ser consultado en la web de la EMEA ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)). Para la realización del este informe, el CHMP ha consultado a un grupo de expertos europeos reunido “ad hoc” sobre esta materia. Las conclusiones principales de esta evaluación se refieren a continuación.

#### **Definición de osteonecrosis del maxilar asociada a bisfosfonatos:**

Un paciente tiene ONM asociada a bisfosfonatos si tiene las siguientes tres características:

- Hueso expuesto o necrótico en la región máxilofacial que ha persistido durante más de ocho semanas
- Ausencia de historia de irradiación en la región maxilar
- Tratamiento actual o previo con un bisfosfonato

A su vez se definen tres estadios en la ONM establecida: estadio 1 (asintomático), estadio 2 (dolor y pruebas clínicas de infección), estadio 3 (además, presencia de complicaciones). Cada uno de estos estadios implica un manejo clínico diferente de la enfermedad. Estas definiciones están basadas en las publicadas por la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)*<sup>1</sup>

#### **Incidencia:**

La incidencia acumulada de ONM en la población de pacientes oncológicos, en la que se utilizan los bisfosfonatos más potentes a altas dosis por vía intravenosa, se ha estimado en un 0,8-12% según los estudios<sup>1</sup>.

En relación con la frecuencia de ONM en pacientes que utilizan bisfosfonatos (orales o parenterales) en indicación de osteoporosis, apenas hay datos procedentes de estudios epidemiológicos adecuados que permitan realizar una estimación fiable. No obstante, se estima que la incidencia es mucho menor que en los tratamientos en oncología, y, en todo caso, sería menor de 1 caso por 1000 pacientes en tratamiento<sup>2</sup>. Puesto que el riesgo de ONM está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas a bisfosfonatos.

#### **Factores de riesgo:**

Aunque los factores de riesgo pueden ser múltiples y en muchos casos no están bien esclarecidos, los siguientes se reconocen como los más importantes:

- *Mayor potencia del bisfosfonato.* Zoledronato es el bisfosfonato más potente, seguido por el pamidronato. Ambos se usan por vía intravenosa. Respecto al resto, los nitrogenados (alendronato, ibandronato y risedronato) son más potentes que los no nitrogenados (etidronato, clodronato y tiludronato).
- *Vía de administración intravenosa,* que es la utilizada en las indicaciones oncológicas. En indicación de osteoporosis se encuentra disponible una presentación de zoledronato i.v. en dosis más bajas (se administra una vez al año), que tendría un riesgo menor que la utilizada en indicaciones oncológicas. A este respecto, en un ensayo clínico en osteoporosis con un seguimiento

máximo de 3 años, se observó 1 caso de ONM entre los 3.862 pacientes tratados con zoledronato y 1 caso entre los 3.852 que recibieron placebo<sup>3</sup>.

- *Dosis acumulada de exposición a bisfosfonatos.* Hay que tener en cuenta que los bisfosfonatos se acumulan en el hueso y permanecen en él durante un tiempo prolongado, incluso años, después de dejar de administrarse. En este sentido, no existen pruebas de que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos durante un tiempo antes y después de las intervenciones odontológicas tenga algún efecto para prevenir la ONM.
- *Intervenciones dentales* de diferentes tipos están presentes como antecedente en la mayoría de los casos de ONM. Aunque se consideran, en general, como un factor precipitante de la ONM, en algunos casos la intervención puede en realidad realizarse como consecuencia de una ONM preexistente.

## RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE LA ONM ASOCIADA A BISFOSFONATOS:

En concordancia con la evaluación realizada en el CSMH y en el CHMP, la AEMPS realiza las siguientes recomendaciones para la prevención de la ONM en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos:

1. La indicación de los bisfosfonatos en osteoporosis debe estar guiada por el riesgo de fracturas en cada paciente<sup>4</sup>, y la necesidad de su prevención farmacológica. Por ello:
  - Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con bisfosfonatos se realice una vez evaluados los beneficios y riesgos para el paciente individual, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la ONM.
  - Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los respectivos Servicios de Salud de las CCAA y por sociedades científicas.
2. Una vez decidida la necesidad de tratamiento con bisfosfonatos, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes ([ver ANEXO](#)).
3. Los pacientes que desarrollen una ONM, deberá recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología.

Es particularmente importante la notificación de todos los casos sospechosos de ONM al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Por último, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas, establecidas en las Fichas Técnicas de los medicamentos que contienen bisfosfonatos.

Puede consultarse el documento sobre preguntas y respuestas publicado por la EMEA en su web: [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)

EL SUBDIRECTOR GENERAL DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Fdo: Emilio Vargas Castrillón

1. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). J Oral Maxillofac Surg 65:369-376, 2007. and AAOMS position paper on bisphosphonate-related ONJ - 2009 update. [www.aaoms.org/docs/position\\_papers/bronj\\_update.pdf](http://www.aaoms.org/docs/position_papers/bronj_update.pdf)*
2. *Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Goss AN. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:415-423.*
3. *Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809-1822.*
4. *FRAX (Herramienta de evaluación del riesgo de fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud). [http://www.shef.ac.uk/FRAX/index\\_SP.htm](http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_SP.htm)*

## **ANEXO A LA NOTA INFORMATIVA 2009/10 DE LA AEMPS. MEDIDAS PREVENTIVAS DENTALES EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS**

### **1. PACIENTES QUE RECIBEN BISFOSFONATOS EN INDICACIONES ONCOLÓGICAS (hipercalcemia tumoral, metástasis óseas osteolíticas)**

- Antes de comenzar el tratamiento, se debe realizar una evaluación buco-dental completa realizada por un odontólogo. En el caso de identificarse la necesidad de tratamiento dental, éste deberá llevarse a cabo tan pronto como sea posible, antes del comienzo del tratamiento; si es urgente la necesidad de instaurar tratamiento (p.e. hipercalcemia tumoral), éste no debe retrasarse, aunque deberá referirse al paciente cuanto antes para tratamiento odontológico.
- Durante el tratamiento con bisfosfonatos:
  - El paciente deberá realizar con regularidad revisiones odontológicas. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente síntomas tales como dolor o inflamación orales.
  - Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).
  - Si son necesarias extracciones o procedimientos invasivos, se recomienda que el odontólogo refiera al enfermo a centros con experiencia en este tipo de pacientes.

### **2. PACIENTES QUE RECIBEN BISFOSFONATOS EN INDICACIONES NO ONCOLÓGICAS (osteoporosis, enfermedad ósea de Paget)**

- Antes de comenzar el tratamiento:
  - Se debe realizar una valoración en todos los pacientes del estado de su salud buco-dental.
  - En caso de que se compruebe que el paciente tiene una mala salud buco-dental, debe ser examinado por un odontólogo.
  - En general, en caso de indicarse tratamiento odontológico, éste deberá completarse antes de iniciar el bisfosfonato.
- Durante el tratamiento con bisfosfonatos:
  - Se recomiendan revisiones regulares por un odontólogo. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente problemas dentales.
  - Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).

### **3. GENERALES**

- Debe instruirse al paciente sobre las medidas preventivas correspondientes, en particular sobre el mantenimiento de una adecuada higiene buco-dental, y sobre la necesidad de revisiones odontológicas periódicas. Además se le deben dar indicaciones sobre como proceder ante la aparición de problemas dentales ([ver Nota para pacientes sobre BISFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS DEL MAXILAR: RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN](#))

- Para la aplicación efectiva de estas recomendaciones, es fundamental el desarrollo de Guías y Protocolos locales, compartidos por los diferentes medios y niveles asistenciales implicados en el seguimiento del paciente.
- Los profesionales del ámbito de la odontología deben conocer si los pacientes a los que realizan intervenciones dentales tienen factores de riesgo de ONM, y en particular si están o han estado recibiendo bisfosfonatos.



# INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

Ref: 2009/03  
25 de septiembre de 2009

## NOTA INFORMATIVA PARA PACIENTES: BISFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS DEL MAXILAR: RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN

Los bisfosfonatos son medicamentos que se utilizan en dos tipos de pacientes. Así, se utilizan en algunos pacientes con cáncer cuando se encuentran afectados los huesos. En estos casos el tratamiento suele administrarse en los hospitales por vía intravenosa (inyección en una vena).

Además, los bisfosfonatos se utilizan para prevenir fracturas de huesos en pacientes con osteoporosis. En general, son tratamientos que deben mantenerse durante largo tiempo para ser efectivos.

En España se encuentran disponibles los siguientes bisfosfonatos:

- alendronato (Adelan®, Adrovanse®, Alendrocare®, Alendrofarm®, Alendrogyn®, Bifoal®, Fosamax®, Fosavance®, Lefosan®, Semandrol®, alendronato EFG)
- clodronato (Bonefos®)
- etidronato (Difosfen®, Osteum®),
- ibandronato (Bondenza®, Bondronat®, Bonviva®)
- pamidronato (Aredia®, Pamifos®, pamidronato EFG),
- risedronato (Acrel®, Actonel®)
- tiludronato (Skelid®)
- zoledronato (Aclasta®, Zometa®)

Se han comunicado algunos casos en los que los pacientes tratados con estos medicamentos han desarrollado un daño en el hueso de la mandíbula, denominado "osteonecrosis del maxilar".

Son pocos los pacientes afectados, ocurriendo con más frecuencia en los pacientes que utilizan bisfosfonatos en el tratamiento del cáncer. En el caso de los pacientes con osteoporosis la frecuencia es aún menor. Sin embargo, para evitar complicaciones graves es importante que sea diagnosticado por el médico/dentista cuanto antes, con el fin de que el paciente reciba el tratamiento adecuado.

Por esta razón, es importante que en los pacientes que vayan a utilizar o estén ya utilizando bisfosfonatos se lleven a cabo medidas para prevenir la aparición de osteonecrosis del maxilar.

Sobre la base de las conclusiones y recomendaciones elaboradas por comités de expertos de las Agencias de Medicamentos, tanto a nivel europeo como en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera importante que los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos conozcan y lleven a cabo las siguientes **medidas preventivas**:

## 1. Los pacientes oncológicos (con cáncer)

- **Antes de comenzar un tratamiento con bisfosfonatos por vía intravenosa :**
  - Deben pasar un examen completo de su salud buco-dental realizada por un odontólogo.
  - Si el especialista identifica la necesidad de tratamiento dental, éste no debe demorarse.
  - Deben mantener una higiene buco dental adecuada durante todo el tratamiento
- **Durante el tratamiento con bisfosfonatos por vía intravenosa :**
  - Deberán realizar revisiones regulares por un dentista, de acuerdo con los plazos que se le indiquen.
  - Si presenta signos sugestivos, como pueden ser dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez de la mandíbula, o pérdida de un diente, deben informar sin demora a su oncólogo/hematólogo y su dentista.
  - La conveniencia de cualquier intervención dental durante el tratamiento con bisfosfonatos debe ser valorada por su oncólogo/hematólogo y su dentista.

## 2. Pacientes con osteoporosis y otras indicaciones de bisfosfonatos

- **Antes de comenzar el tratamiento** , deben tener un buen estado de salud-buco dental, por lo que tienen que ser examinados por su médico o dentista, y recibir el tratamiento dental necesario.
- Deben conocer las medidas generales de higiene buco dental y llevarlas a cabo durante todo el tratamiento
- **Mientras están en tratamiento** deberían pasar revisiones regulares por un dentista y acudir a consulta odontológica tan pronto como presenten problemas dentales.
- Ante cualquier intervención dental, deben comunicar al dentista que están recibiendo bisfosfonatos. Se recomienda que cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).

Puede encontrar más información en el prospecto de su medicamento, también disponible en la web de la AEMPS, sección Centro de Información online de Medicamentos (CIMA) [www.aemps.es](http://www.aemps.es)

EL SUBDIRECTOR GENERAL  
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Saca dos artículos :

1- Problemas óseos asociados al uso de bifosfonatos : ¿evitan o producen fracturas?

Conclusiones : A corto plazo , en los ensayos clínicos los bifosfonatos cierta eficacia en la prevención de fracturas vertebrales radiológicas morfo métricas. Su eficacia en cadera es dudosa . En caso de que existiera algún tipo de eficacia, sería de escasa o nula relevancia clínica. A largo plazo , no hay datos consistentes sobre su eficacia y aumentan el riesgo de fracturas femorales atípicas de subtrocáncer y diáfisis . También podría aumentar el riesgo de fractura de cadera en vez de disminuirlo. Conviene aclarar la eficacia real de los bifosfonatos a largo plazo y evaluar la posibilidad de dejar usarlos para la osteoporosis.

Dice que una de las cuestiones polémicas es que se sabe que disminuye el recambio óseo y sospecha que ello podría producir los efectos perjudiciales en el hueso. La EMEA reconoce que “es preocupante la posible pérdida de eficacia de los bifosfonatos con el uso a largo plazo (3-5 años) debido a la alteración de la estructura ósea u otros cambios”

Los bifosfonatos inducen la apoptosis de los OC e inhiben la resorción ósea. Sin embargo , durante el proceso normal de remodelado óseo la formación del hueso producida por los OB es inducida por los OC, por lo que la inhibición de la resorción también produce un descenso en la actividad formadora del hueso. La mayor densidad ósea observada puede traducirse en una mayor debilidad del hueso debido al aumento del contenido mineral del mismo.

2- Osteonecrosis de los maxilares. Un efecto secundario o una complicación de los bifosfonatos.

Conclusiones :

La ONM es un efecto secundario o una complicación , importante de los bifosfonatos. Su frecuencia oscila entre el 0.8 y el 12 % en los intravenosos por cáncer , mientras que su incidencia es notablemente inferior en los pacientes tratados por osteoporosis.

La ONM se relaciona , principalmente , con la potencia del bifosfonato , el tiempo de tratamiento y las extracciones dentales o cirugía bucal que afecte al hueso . Los niveles de CTX en suero no tiene , hoy por hoy , una utilidad predictiva del riesgo de padecer osteonecrosis de los maxilares .

Todos los pacientes que vayan a recibir tratamiento con bifosfonatos deben de ser advertidos de la existencia de este efecto secundario. Deben realizar una revisión bucodental para eliminar focos infecciosos e irritativos antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos (sobre todo los que va a ser tratados con bifosfonatos en casos oncológicos). También deberían recibir lo oportunos consejos para mantener una adecuada salud bucodental y realizar revisiones bucodentales periódicas.

Todos los dentistas y cirujanos maxilofaciales deben conocer de esta patología y averiguar perfectamente los antecedentes médicos y farmacológicos de los pacientes para minimizar la aparición de los ONM por bifosfonatos. Deben advertir a los pacientes sobre esta posible complicación, documentándolo adecuadamente.

#### CONCLUSIONES :

Desde un punto de vista teórico y clínico se puede demostrar, tanto la fuerza de la unión al mineral óseo como el aumento de la densidad ósea.

Lo que faltaría demostrar es que este nuevo sistema que se forma presente una buena estabilidad. Considerando los numerosos mecanismos de regulación habría que determinar con mayor precisión que efectos pueden producir su variación. Ya sea por el efecto de los bifosfonatos por si o por otros medicamentos o patologías asociadas.

El conocimiento de estos, espero que pueda ayudar a una mejor toma de decisión riesgo-beneficio.

Dr. JAVIER CAMINO

FARMACEUTICO