

## Osteonecrosis inducida por bisfosfonatos: metodología experimental

**Marta Díez Medialdea. Sara Dashti Arrebola. Hura Esmaeili Bigdeli.**

Estudiantes 5º curso Licenciatura en Odontología, Universidad Complutense de Madrid.  
[martita\\_odontologia@hotmail.com](mailto:martita_odontologia@hotmail.com)

**Isabel Fernández Tresguerres**

Plaza Ramón y Cajal S/N, Ciudad Universitaria, Madrid.  
[isabelfernandeztresguerres@odon.ucm.com](mailto:isabelfernandeztresguerres@odon.ucm.com)

**Resumen:** La osteonecrosis de los maxilares (ONM) es una patología de reciente aparición relacionada con la administración de los bisfosfonatos. La incidencia de estas lesiones está creciendo en los últimos años, tanto en pacientes con cáncer de mama y próstata (que toman bisfosfonatos intravenosos) y en pacientes con osteoporosis, que los toman por vía oral. Debido a que su mecanismo etiopatogénico y los protocolos terapéuticos están siendo revisados, sería interesante desarrollar un modelo de experimentación animal sobre el cual investigar la etiopatogenia y, sobre todo poder realizar los diferentes tratamientos, en aras de conseguir el éxito en la terapéutica, que hoy por hoy está controvertido. En esta revisión bibliográfica se investiga la relación de la administración de distintos bisfosfonatos con la aparición de ONM en diferentes ensayos experimentales con diversos modelos animales. Los resultados obtenidos mostraron gran discrepancia entre los estudios, en función de factores como: el modelo animal, el tipo de fármaco, la vía de administración, las dosis y la duración del tratamiento. Dentro de la amplia variedad de bisfosfonatos, el pamidronato, el ácido zoledrónico y el alendronato son los más empleados para demostrar esta relación causa-efecto entre la ONM y el uso de los mismos, encontrando resultados de ONM con incidencias variables. Pese a sus efectos adversos, son fármacos muy utilizados hoy en día con diversas aplicaciones terapéuticas en múltiples campos, por ello su estudio sigue desarrollándose en nuestros días.

**Palabras clave:** bisfosfonatos. Modelos experimentales. Osteonecrosis de los maxilares.

### INTRODUCCIÓN

Los bisfosfonatos son compuestos sintéticos análogos de los pirofosfatos desarrollados para el tratamiento de trastornos óseos, como osteoporosis,

enfermedad de Paget, mieloma múltiple, cáncer de mama y próstata y metástasis óseas. <sup>(1,2)</sup>

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la reabsorción osteoclástica del hueso. <sup>(1)</sup> Presentan una potente acción antiangiogénica, ya que disminuyen los niveles circulantes del factor de crecimiento endotelial vascular en casos de metástasis óseas. <sup>(3)</sup> Asimismo, durante la reabsorción del hueso tratado con bisfosfonatos, el osteoclasto que ha captado el bisfosfonato, va a ver impedida su adhesión a la superficie ósea y la capacidad de producir sustancias necesarias para continuar con la reabsorción. <sup>(1)</sup>

En función de su composición química se emplean dos tipos de bisfosfonatos: Nitrogenados y No Nitrogenados. El primer grupo incluye el pamidronato, zoledronato, alendronato, ibandronato y risedronato; éstos son más potentes, acumulándose en el hueso, pudiendo causar necrosis ósea. Dentro de los No Nitrogenados se encuentra el etidronato, clodronato y tiludronato; son rápidamente metabolizados por los osteoclastos induciendo su apoptosis. <sup>(2)</sup>

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de las publicaciones recientes en las bases de datos Medline y Pubmed, además de los archivos de la biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Tras la revisión de varios artículos de los últimos 5 años se establecen los siguientes resultados:

El estudio de A. Martínez Cánovas “Estudio experimental de la osteonecrosis producida por bifosfonatos nitrogenados” realizado en 2010 empleó 130 ratas hembras Sprague-Dawley. Diez de las ratas iniciales fueron sacrificadas para obtener valores normales control de los niveles de Calcio y Fósforo en mandíbula y fémur. Las restantes fueron divididas en dos grupos de 60 que a su vez fueron divididas en tres grupos de 20, administrándose Pamidronato Disódico (0,75 mg diluido en suero fisiológico de 0,2ml) y Dexametasona (0,25mg) al día durante periodos de 7 (grupo I), 14 (grupo II) y 21 días (grupo III) previamente a la realización de la exodoncia de molares. Además en el grupo II se administró un antibiótico de amplio espectro (Benzilpenicilina sódica 0,025 ml) 3 días antes y 4 días después de la exodoncia. Tras el sacrificio de los animales se realizó la maxilectomía o mandibulectomía y se obtuvo la porción alveolar de la hemiarcada derecha. Posteriormente se realizó el examen

histopatológico que confirmó la presencia de ONM basándose en criterios clínicos e histopatológicos. Durante la progresión del estudio se produjo la pérdida de 16 animales. De las 104 ratas supervivientes un 22,1% presentaron ONM; al mismo tiempo se observó una mayor incidencia de ONM en el grupo I (34,61%) frente al grupo II (9,61%). En ambos grupos la ONM era mayor en maxilar que en mandíbula, siendo más frecuente esta localización en el grupo II (60%) que en el grupo I (55,6%). Se observó que la incidencia de ONM era menor al administrar Bencilpenicilina Sódica. <sup>(2)</sup>

Sin embargo, otros autores difieren de estos resultados. En 2008, Matthew empleó 36 beagles hembras tratadas durante 3 años con alendronato por vía oral 0,2 mg/kg/día y 1 mg/kg/día. Los resultados de este estudio mostraron que las regiones de necrosis ósea mandibular fueron observadas en el 25% de los animales tratadas con alendronato de 0,2 mg/kg/día y en el 33% de los tratados con alendronato 1.0 mg/kg/día. La mayoría de las regiones de necrosis fueron encontradas en la región alveolar de la mandíbula, sin embargo dos animales del grupo al que se le administró ALN 1.0 presentó regiones de necrosis en la región basal mandibular. <sup>(4)</sup>

Otro estudio de 2010 escrito por López-Jornet y cols en el que usó 200 ratas Sprague-Dawley mostró diferentes resultados. Los animales fueron divididos en 4 grupos. El grupo I era el grupo control, formado por 20 ratas; al grupo II, de 60 ratas, se le administró dexametasona 1mg/Kg/día durante 7, 14 y 21 días, dividido en subgrupos de 20 animales. Al grupo III compuesto de 60 animales, se les administró una dosis diaria de 3 mg/Kg de pamidronato. El grupo IV formado por 60 animales, fue tratado con pamidronato y dexametasona con las mismas dosis. A los 8, 15 y 22 días de empezar el tratamiento, se realizó la extracción del molar en todos los grupos. Como resultado, en el grupo IV se observó 18 casos de ONM, 10 que afectan al maxilar (20%) y 8 a la mandíbula (16%) y se asocian a la zona de la extracción en todos los casos. El aumento del riesgo de la ONM tras la administración de pamidronato y dexametasona queda demostrado en este estudio. <sup>(5)</sup>

Los mismos autores en 2011 concluyeron en otro estudio que el uso de profilaxis antibiótica en los procedimientos invasivos dentales, reducen significativamente la ONM asociada al uso de bisfosfonatos. (24,99%). Utilizaron 120 ratas dividiéndolos en dos grupos de 60 animales cada uno. En el grupo I se administró dexametasona 1mg/Kg y pamidronato 3mg/Kg 3 veces/semana durante 7, 14 y 21 días. El grupo II recibió el mismo tratamiento añadiendo penicilina 0,1mg /Kg por día, 3 días antes y 4 días después de la extracción. En todos ellos la extracción del molar se realizó 8, 15 y 22 días tras iniciar la dosificación. Como resultados, se encontró que la ONM era mayor en el grupo I (34,6%) que en el grupo II (9,61%). <sup>(6)</sup>

En 2012, Pautke y cols demostraron que la administración de bisfosfonatos combinada con la extracción dental inducía ONM en modelos de "minipig". Para ello se emplearon 10 "minipigs" divididos en dos grupos. Al primero se le administró semanalmente zoledronato por vía intravenosa 0.05 mg/Kg. El segundo grupo se utilizó como grupo control. A las 6 semanas se realizaron extracciones en ambos grupos.

Todos los animales tratados con bifosfonatos presentaron exposición ósea y cicatrización retardada, indicadores de ONM avanzada (100%).<sup>(7)</sup>

Abtahi y cols en 2012 utilizaron 40 ratas divididas en grupos de diez. El primer grupo se usó de control; en el segundo se administró 200µg/kg/día de alendronato; al tercer y cuarto grupo se les administro 200 µgr/kg/día de alendronato junto con 1mg/kg de dexametasona. Todos los animales a los que se les administró alendronato y dexametasona presentaron grandes lesiones de ONM (100%), no apareciendo en los demás grupos.<sup>(8)</sup>

Maahs y cols en el año 2011 emplearon como modelo 31 ratas Wistar hembra que fueron divididas en tres grupos: 11 ratas tratadas con alendronato (0,05mg/Kg/semana durante 23 semanas) ,10 ratas con ácido zoledrónico (0,6mg/Kg cada 28 días) y 10 ratas control. Posteriormente fueron sometidas a extracciones. El grupo tratado con ácido zoledrónico mostró mayor incidencia de ONM (80%), infiltrado inflamatorio, y microorganismos, no observándose en el grupo tratado con alendronato.<sup>(9)</sup>

## CONCLUSIONES

La administración de Pamidronato solo o en combinación con dexametasona, a diferentes dosis está asociada con ONM en estudios cuyo modelo experimental son las ratas (20% - 22,1% - 34,6%).

La profilaxis antibiótica con penicilina disminuye la incidencia de ONM (24,99%).

El zolendronato iv se relaciona con la ONM en “minipigs” (100%) y ratas (80%).

Los resultados obtenidos en relación al alendronato son contradictorias, encontrando casos de ONM en ratas junto con dexametasona (100%) y en “minipigs” sin ésta (33%) y casos sin diferencias significativas en ratas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. González J. Bifosfonatos en osteoporosis: actualización. IntraMed Journal 2006;4(7).
2. Martínez A. Estudio experimental de la osteonecrosis producida por bifosfonatos nitrogenados. Universidad de Murcia 2010.

3. Biasotto M. et cols. A novel animal model to study non-espontaneous biphosphonates osteonecrosis of jaw. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 2010;39: 390-396.
4. Matthew R. et cols. Mandibule matrix necrosis in Beagle dogs after 3 years of daily oral biphosphonate treatment. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2008;66:987-994.
5. López-Jornet P. et cols. An experimental study od biphosphonate-induced jaws osteonecrosis in Sprague-Dawley rats. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 2010;39(9):697-702.
6. López-Jornet P. et cols. Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexametasona and subjected to dental extraction: a study of the changes in the jaws.2011;69:2488-2493.
7. Pautke Ch. Et cols. Biphosphonate related osteonecrosis of the jaw: A minipig large animal model. *Journal of Oral Pathology of Medicine* 2012.
8. Jahan A. et cols. Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in rat model arises first after the bone has become exposed.No primary necrosis in unexposed bone.*J Oral Pathology of Medicine* 2012;41:494-499.
9. Maahs MP. Et cols. Association between biphosphonates and jaw osteonecrosis: a study in Wistar rats. *Head & neck* 2011;33(2):199-207.

Recibido: 7 noviembre 2013.

Aceptado: 24 febrero 2014.