

Tratamiento de la pérdida ósea con bisfosfonatos en pacientes con osteoporosis y enfermedad periodontal: perspectivas clínicas y revisión de la literatura

Leena Palomo, DDS, MSD^a, Nabil Bissada, DDS, MSD^b, y James Liu, MD^c

Al aumentar la edad de la generación del baby-boom en Estados Unidos, cada vez son más pacientes que toman bisfosfonatos para el tratamiento de enfermedades óseas sistémicas como la osteoporosis. Los bisfosfonatos pueden resultar útiles también, en virtud de su capacidad de inhibir la reabsorción ósea y la actividad osteoclástica, para modular la respuesta del huésped en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Esta revisión de la literatura examina el mecanismo de acción de los bisfosfonatos y su uso en el tratamiento de la enfermedad periodontal. La profesión dental debe continuar evaluando este tipo de fármacos y monitorizando cuidadosamente a los pacientes tratados con bisfosfonatos.

(*Quintessenz Int.* 2006;37(2):103-7)

La osteoporosis es una enfermedad crónica, degenerativa que, en Estados Unidos, afecta fundamentalmente a las personas mayores y causa aproximadamente 2 millones de fracturas cada año. Afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas pero puede presentarse también en hombres y en mujeres premenopáusicas. La osteoporosis puede ser también secundaria a tratamientos médicos,

como por ejemplo al empleo de corticoides. La enfermedad se caracteriza por la pérdida de densidad mineral del hueso lo que con frecuencia termina produciendo fracturas de cadera, muñeca, o vértebras. La Conferencia sobre Consenso del Desarrollo de 1993 acordó la siguiente definición aceptada de la osteoporosis: «trastorno esquelético sistémico caracterizado por una baja masa ósea y por un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad al riesgo de fracturas»¹.

La osteoporosis y la periodontitis son enfermedades crónicas que presentan un aumento de la prevalencia en poblaciones de edad avanzada. Ambas incluyen reabsorción ósea osteoclástica. En pacientes con déficit de estrógenos parece que la producción local de citoquinas estimula la reabsorción de hueso mediada por osteoclastos². Los monocitos de sangre periférica de pacientes con osteoporosis segregan más interleuquina-1 (IL-1). La IL-6 es la citoquina más importante en el reclutamiento de osteoclastos en la remodelación ósea osteoporótica anómala como la que se produce en mujeres posmenopáusicas³.

La periodontitis es una inflamación de los tejidos de soporte de los dientes. Conduce a una pérdida progresiva del hueso alveolar y de la adhesión del ligamento periodontal conforme se extiende la inflamación desde la encía hasta las estructuras periodontales más profundas. El proceso patológico incluye a mastocitos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos, y células plasmáticas. Los macrófagos juegan un importante papel mediante la secreción de interleuquinas, 1, 6, 8, 10, y del factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Pero lo más importante es que la osteoporosis y la periodontitis tienen en común estas citoquinas⁴.

La osteoporosis ha sido reconocida como un factor de riesgo potencial en el desarrollo de la periodontitis⁵. Aunque se discute mucho, los estudios sugieren que la

^aProfesor clínico adjunto. Departamento de Periodoncia. Facultad de Medicina Dental. Universidad Case Western Reserve. Cleveland. Ohio. Estados Unidos.

^bProfesor y Director del Departamento de Periodoncia. Facultad de Medicina Dental. Universidad Case Western Reserve. Cleveland. Ohio. Estados Unidos.

^cProfesor y Director del Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospitales Universitarios de Cleveland, y Departamento de Biología Reproductiva. Facultad de Medicina. Universidad Case Western Reserve. Cleveland. Ohio. Estados Unidos.

Correspondencia: Dr. Nabil F. Bissada.
Case Western Reserve University. School of Dental Medicine.
10900 Euclid Avenue. Cleveland. OH 44106-4905. Estados Unidos.
Correo electrónico: nabil.bissada@case.edu

Tabla 1. Tipos, métodos de administración, y dosis de los bisfosfonatos más empleados

Bisfosfonato	Enfermedad	Administración y dosis
Alendronato (Fosamax®)	Osteoporosis	
	Tratamiento en mujeres posmenopáusicas	Una tableta semanal de 70 mg o una tableta diaria de 10 mg
	Prevención en mujeres posmenopáusicas	Una tableta semanal de 35 mg o una tableta diaria de 5 mg
	Tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides en hombres y mujeres	Una tableta diaria de 5 mg
	Tratamiento en mujeres que no reciben estrógenos	Una tableta diaria de 10 mg
Risedronato (Actonel®)	Para aumento de la masa ósea en hombres con osteoporosis	Una tableta semanal de 70 mg o una tableta diaria de 10 mg
	Osteoporosis	
	Tratamiento y prevención en mujeres posmenopáusicas	Una tableta semanal de 35 mg o una tableta diaria de 5 mg
Ácido zoledrónico (Zometa®)	Prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides en hombres y mujeres	Una tableta diaria de 5 mg
	Hipercalcemia del mieloma múltiple, metástasis óseas de tumores sólidos, y cáncer de próstata	4 mg en dosis única de perfusión endovenosa en no menos de 15 minutos junto con el tratamiento anticancerígeno estándar
Pamidronato (Aredia®)	Hipercalcemia maligna	
	Para hipercalcemia maligna moderada	60 mg en perfusión endovenosa durante al menos 4 horas, o 90 mg de perfusión endovenosa en 24 horas
	Para hipercalcemia maligna severa	90 mg en perfusión endovenosa en 24 horas
	Mieloma múltiple	
	Para lesiones óseas osteolíticas	90 mg en perfusión endovenosa de 4 horas cada mes, generalmente al mismo tiempo que la quimioterapia
	Metástasis óseas del cáncer de mama	
	Para metástasis óseas osteolíticas	90 mg en perfusión endovenosa en 2 horas cada 3 o 4 semanas, generalmente al mismo tiempo que la quimioterapia

densidad ósea mineral esquelética guarda relación con la pérdida ósea alveolar interproximal y con la pérdida de adhesión periodontal^{6,7}. Esta relación es compleja y requiere una mayor investigación⁸.

Fármacos con bisfosfonatos

Los bisfosfonatos se emplean ampliamente en el tratamiento de la enfermedad ósea metabólica sistémica

(tabla 1). Tienen la capacidad de inhibir parcialmente la reabsorción ósea. También aumentan la diferenciación osteoblástica e inhiben el reclutamiento de osteoclastos y su actividad⁹. Los bisfosfonatos son similares en su estructura al pirofosfato, que es un producto normal del metabolismo humano que se encuentra en el suero y en la orina y que presenta propiedades quelantes del calcio¹⁰. El pirofosfato modula la mineralización uniéndose a los cristales de hidroxiapatita in

vitro e in vivo. In vivo, no es una molécula estable, y sufre hidrólisis de la unión fosfato-oxígeno-fosfato. Cuando el átomo de oxígeno es sustituido por un átomo de carbono en la molécula de pirofosfato, se forma el bisfosfonato. Este bisfosfonato análogo es resistente a la hidrólisis enzimática y es muy estable. Al igual que el pirofosfato, el bisfosfonato se une a los cristales de hidroxiapatita del hueso y previene el crecimiento y la reabsorción. Los bisfosfonatos difieren en los perfiles de actividad determinados por cada cadena lateral única. Las cadenas de tipo alquil, como las que se encuentran en el etidronato, son exclusivas de los bisfosfonatos de primera generación. Los aminobisfosfonatos tienen un grupo terminal amino e incluyen al alendronato y al pamidronato (ver tabla 1). Éstos son los bisfosfonatos de segunda generación. Los bisfosfonatos de tercera generación presentan cadenas laterales cíclicas. El risedronato se considera un bisfosfonato de tercera generación. Las propiedades anti-reabsorptivas de los bisfosfonatos aumentan aproximadamente 10 veces entre generación y generación de bisfosfonatos.

Los bisfosfonatos orales, como el alendronato y el risedronato, presentan un índice de absorción de la cantidad ingerida inferior al 1%. Aproximadamente la mitad se excreta sin cambios por vía renal, y la mitad restante presenta una elevada afinidad por el tejido óseo y es absorbida rápidamente por las superficies óseas.

Mecanismos de acción

Entre los mecanismos de acción que se han sugerido se encuentran la inhibición del desarrollo de los osteoclastos e inducción de la apoptosis de los mismos mediada por los bisfosfonatos¹¹. Otros mecanismos de acción de los bisfosfonatos que se han reseñado son la reducción de la actividad osteoclástica¹², la prevención del desarrollo de los osteoclastos a partir de sus precursores hematopoyéticos¹³, y la producción de un factor inhibidor de los osteoclastos¹⁴. Además de ello, en un estudio, el bisfosfonato alendronato produjo un aumento de los niveles intracelulares de calcio en una línea celular de tipo osteoclasto. Este hallazgo fue de especial interés porque sugiere la presencia de un receptor de los bisfosfonatos en los osteoclastos¹⁵. Los bisfosfonatos presentan una fuerte afinidad química por la superficie de fase sólida del fosfato cálcico. Esto produce una inhibición de la agregación, disolución y formación de cristales de hidroxiapatita. Los bisfosfonatos unidos al hueso mineral pueden liberarse durante la reabsorción ósea inducida por los osteo-

clastos. Esto podría conducir a una acumulación local de bisfosfonatos, lo que podría afectar a los osteoclastos y macrófagos y disminuir la quimiotaxis¹⁶.

Bisfosfonatos y osteoporosis

Se ha visto que los bisfosfonatos tienen efecto terapéutico en el tratamiento de la osteoporosis¹⁷. Han demostrado aumentar la masa ósea y reducir las fracturas vertebrales y de cadera en poblaciones osteopénicas y osteoporóticas^{17,18}. Se emplean también como inhibidores de la actividad osteoclástica para reducir el dolor óseo resultante de la liberación de mediadores bioquímicos en metástasis óseas¹⁹.

Bisfosfonatos y enfermedad periodontal

La posibilidad de emplear bisfosfonatos en el tratamiento de la periodontitis se ha estudiado primeramente en animales. El alendronato ha demostrado ser capaz de inhibir la pérdida ósea alrededor de los dientes afectados en comparación con controles^{18,20,21}. Por otro lado, es posible que los bisfosfonatos de segunda generación, como el alendronato, en concentraciones más elevadas, puedan controlar los procesos inflamatorios estimulando in vivo la IL-1 y la IL-6^{22,23}. Esto sugiere inclinarse por administrar los bisfosfonatos de forma local. Los bisfosfonatos administrados localmente han demostrado inhibir la reabsorción ósea inducida como consecuencia de la elevación de un colgajo mucoperiosteico²⁴. El uso local de risedronato, en ratas, ha demostrado estimular el crecimiento óseo alveolar^{25,26}. Aunque estos estudios han sido llevados a cabo por motivos ortodóncicos, los resultados son esperanzadores para considerar a los bisfosfonatos como potenciales agentes en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Además, el alendronato aplicado localmente, para la reparación de defectos perimplante, ha demostrado aumentar la formación de hueso alrededor de los implantes dentales²⁷.

Varios estudios clínicos en humanos han reseñado una pérdida ósea más lenta durante el tratamiento sistémico con bisfosfonatos^{28,29}. Las observaciones en mujeres posmenopáusicas sugieren también una mejor salud periodontal en aquellas pacientes tratadas con bisfosfonatos³⁰⁻³².

Efectos secundarios de los bisfosfonatos

Los bisfosfonatos orales pueden producir molestias gástricas y erosión del esófago. Esto puede prevenirse manteniéndose sentado y erguido, o de pie durante 30 minu-

tos después de tomar la medicación. En pacientes con insuficiencia renal crónica, los bisfosfonatos se excretan más lentamente, por lo que el médico debe ajustar la dosis.

En un reciente estudio retrospectivo, Ruggiero et al reseñaron sobre 63 pacientes con osteonecrosis de las mandíbulas asociadas al empleo de bisfosfonatos³³. En esta cohorte, 56 pacientes recibieron dosis elevadas de bisfosfonatos por vía endovenosa para el tratamiento de hipercalcemias malignas o de metástasis óseas de tumores sólidos. En 54 de estos 63 pacientes se habían producido de forma reciente intervenciones dentoalveolares, como extracciones dentarias o colgajos quirúrgicos, e infecciones orales. En 59 de estos 63 pacientes se había empleado zolendronato y pamidronato. La explicación de estos hallazgos no está clara. Sin embargo, estas complicaciones no se han reseñado en ensayos clínicos grandes llevados a cabo sobre pacientes con osteoporosis tratados con las dosis de bisfosfonatos aconsejadas por la Food and Drug Administration^{34,35} después de más de 10 años de tratamiento³⁶. Serán necesarios más estudios en el futuro para establecer si se trata de un efecto poco frecuente de los mecanismos subyacentes.

Hasta que quede explicada la patogénesis de esta complicación, nuestra opinión es que la historia clínica debe incluir si el paciente está tomando bisfosfonatos, y de ser así, consultar con su médico antes de realizar procedimientos periodontales u otros procedimientos quirúrgicos.

Resumen

Conforme envejece la generación del *baby-boom* en Estados Unidos, cada vez más pacientes toman bisfosfonatos para el tratamiento de enfermedades óseas sistémicas como la osteoporosis. Los bisfosfonatos pueden resultar también útiles para modular la respuesta del huésped en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Es responsabilidad del profesional dental continuar evaluando esta clase de fármacos y vigilar estrechamente a los pacientes que son tratados con bisfosfonatos.

Bibliografía

- Melton LJ. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res.* 1995;10:175-7.
- National Institutes of Arthritis and Musculoskeletal Skin Diseases. Osteoporosis Research, Education and Health Promotion. US Department of Health and Human Services, NIH publication 91-371261991. Government Printing Office; 1991.
- Giuliani N, Pedrazzoni M, Passeri G, Girasole G. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. *Scand J Rheumatol.* 1998;27:38-41.
- Reinhart RA, Payne JB, Maze CA. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 1999;70:823-8.
- Krejci C, Bissada NF. Periodontitis—Risks for its development. *Gen Dent.* 2000;48:430-6.
- Tezal M, Wactawske-Wende J, Grossi SG. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2000;71:1492-8.
- von Wöern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: A risk factor in periodontal disease. *J Periodontol.* 1994;65:1134-8.
- Hildebolt CF. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26:3-15.
- Pilgrim TK, Hildebolt CF, Yokoyama N. Relationships between longitudinal alveolar bone height and probing depth measurements. *J Periodontol.* 1999;70:829-33.
- Rodan GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:375-88.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer.* 2000;88:2961-78.
- Sato M, Grasser W. Effects of bisphosphonate on isolated rat osteoclasts as examined by reflected light microscopy. *J Bone Miner Res.* 1990;5:31-40.
- Hughes DE, MacDonald B, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest.* 1989;83:1930-5.
- Hughes DE, Wright KR, Uh HL, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1478-87.
- Vitte C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinol.* 1996;137:2324-33.
- Colucci S, Minielli B, Zamboni G, et al. Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. *Calcif Tissue Int.* 1998;63:230-5.
- Fleisch H. Mechanisms of action of the bisphosphonate. *Medicina.* 1997;57:65-75.
- Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest.* 1997;6:1475-80.
- Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 1996;18:141-50.
- Brunsvold MA, Chaves ES, Kornman KS, Aufdemort TB, Wood R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol.* 1992;63:825-30.
- Reddy MS, Weatherford TW III, Smith CA, West BD, Jeffcoat JK. Alendronate treatment of naturally occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol.* 1995;66:211-7.
- Weinreb M, Quartuccio H, Seedor JG, et al. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol Res.* 1994;29:35-40.
- Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Salvagno G, LoCasio V. The acute phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int.* 1987;41:326-41.
- Schweitzer DH, Oostendorp van de Ruit M, Vander Pluijm G, Lowik CW, Papapoulos SE. Interleukin-6 and acute phase response during treatment of patients with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res.* 1995;10:956-62.
- Yaffe A, Golomb G, Breuer E, Binderman I. The effect of topical delivery of novel bisacylphosphonates in reducing alveolar bone loss in the rat model. *J Periodontol.* 2000;71:1607-12.
- Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H. Effects of topical administration of bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res.* 1994;73:1478-86.

27. Igarashi K, Adachi H, Mitani H, Shinoda H. Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res.* 1996;75: 1644-9.
28. Meraw S, Reeve C, Wollan P. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J Periodontol.* 1999;70:151-8.
29. Jeffcoat MK, Reddy MS. Alveolar bone loss and osteoporosis: Evidence for a common mode of therapy using the bisphosphonate alendronate. In: Davidovitch Z, Norton L (eds). *The Biologic Mechanism of Tooth Resorption and Replacement by Implants.* Boston: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics. 1996:365-73.
30. El-Shinnawi UM, El-Tantawy SI. Effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2003;5: 5-10.
31. Palomo L, Bissada NF, Liu J. Periodontal assessment of postmenopausal women receiving bisphosphonate therapy. *Menopause* (in press).
32. Rocha ML, Malacara JM, Sanchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo M. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol.* 2004;75:1579-85.
33. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:527-34.
34. Cranney A, Guyatt G, Griffith L. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23: 570-8.
35. Fosamax prescribing information. In: *Physicians' Desk Reference*, ed 58. Montvale, NJ: Medical Economics. 2004:1986-92.
36. Bone HG, Santora AC. Ten years of alendronate treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *Authors Reply. N Engl J Med.* 2004;351:191-2.