



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EMPLEO DE BIOMARCADORES ÓSEOS PARA LA
EVALUACIÓN DE RIESGO EN PACIENTES BAJO
TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS EN LA ATENCIÓN
ODONTOLÓGICA

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

JOSÉ RUBÉN MARTÍNEZ BEJARANO

TUTOR: DR. CLAUDIO VIVEROS AMADOR

V.ºB.º



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

En el presente trabajo me gustaría agradecer a las personas que fueron parte fundamental de mi formación tanto profesional como personal, que sin ellos el estar escribiendo esto no sería posible.

A mis padres, Rubén y Rocío por siempre haber estado presentes, que me han hecho la persona que soy y han apoyado no solo a lo largo de la licenciatura sino a lo largo de mi vida, con su experiencia, sabiduría y amor, sin ustedes esto no sería posible.

A mi tía Hortencia y a mi prima Karla, por ser pilares fundamentales de mi vida, por estar presentes siempre y por su apoyo incondicional para poder perseguir mis sueños y objetivos, les agradezco infinitamente.

A mis hermanas Adriana y Alicia, a mis sobrinas e Irma por haber estado conmigo en momentos difíciles y por las palabras de aliento que siempre fueron bien recibidas e importantes para llegar al final de este viaje.

A mis amigos íntimos y personales Andrea, Fernanda, Fabián y Mauricio por enseñarme el significado de una verdadera amistad y todas las aventuras que tuvimos que hicieron más amena esta estancia en la facultad.

A mis compañeros, maestros y a la misma clínica periférica Oriente por formar parte de mi desarrollo profesional y personal.

A mi tutor, el Dr. Claudio por haberme compartido un poco de su extenso conocimiento y muy a su pesar, haberme ayudado con este trabajo.

Y en general a todas las personas que formaron parte de mi vida pero que no pudieron ver la conclusión de esta aventura, que guardo con mucho cariño y a los que ya no están presentes que les envío un beso hasta el cielo.

Índice

Introducción	1
Objetivo.....	1
1. Fisiología ósea	2
1.1 Células del hueso	3
1.2 Proceso de remodelación ósea	5
1.2.1 Vía RANK/RANKL/OPG en la remodelación ósea.	6
1.3 Densidad Mineral Ósea	11
2. Bifosfonatos	13
2.1 Farmacocinética	14
2.2 Farmacodinamia	16
2.3 Efectos adversos.	20
2.3.1 Fracturas Atípicas	20
2.3.2 Daño Gástrico	20
2.3.3 Fibrilación auricular	21
3. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos	22
4. Biomarcadores en el recambio óseo durante el consumo de bifosfonatos.....	25
4.1 Fosfatasa alcalina ósea (FA)	26
4.2 Osteocalcina (OC)	26
4.3 Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP)	27
4.4 Fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b (TRACP 5b)	28
4.5 Telopéptido N (NTX) y telopéptido C (CTX)	30
5. Evaluación de Riesgo	33
6. Discusión	37
Conclusiones.....	41
Referencias.....	42

Introducción

El consumo de algunos medicamentos como los bifosfonatos ha representado un reto para el odontólogo al momento de establecer un plan de tratamiento adecuado para los pacientes consumidores de este tipo de fármacos.

Los bifosfonatos son un grupo de medicamentos empleados para prevenir la pérdida de densidad ósea o para tratar enfermedades asociadas al hueso. Debido a su acción antirresortiva pueden conducir a complicaciones, en específico al momento de realizar tratamientos dentales invasivos, ya que es común encontrar pacientes en terapia con este medicamento, principalmente para la osteoporosis.

Para comprender las implicaciones clínicas relacionadas a este medicamento, será importante comprender el proceso de regeneración ósea, tanto para entender cómo funciona en el tratamiento de las enfermedades óseas, así como para entender la manera en la cuál puede ser un inductor de osteonecrosis de los maxilares. A través del tiempo se ha podido mejorar la forma en la que se pueden medir e interpretar los marcadores óseos como indicadores de una resorción o de una reconstrucción ósea, mismos que también pueden funcionar como factores predictivos para el desarrollo de osteonecrosis y así poder evitar complicaciones.

Objetivo

Estudiar los diferentes biomarcadores óseos asociados a la ingesta de bifosfonatos en pacientes con osteoporosis, así como las pruebas de laboratorio para la evaluación de riesgo de osteonecrosis durante los tratamientos dentales.

1. Fisiología ósea

El hueso es un tejido duro que aporta soporte y protección a los órganos, está relacionado estrechamente con el tejido muscular, por esta razón normalmente se le engloba en un solo sistema; el sistema músculo esquelético.

El hueso de acuerdo con su embriología comienza siendo cartílago y posteriormente endurece para formar al esqueleto, sin embargo, hay zonas que no endurecen y dan paso al tejido cartilaginoso en nuestro cuerpo, lo que permite la movilidad del esqueleto ya que las articulaciones están precisamente recubiertas de este tejido (1).

El hueso está formado básicamente por una matriz orgánica mineralizada de alta complejidad, viva y dinámica, jerarquizada estructuralmente en tres niveles diferentes: el macro, el micro y el ultraestructural J.R Caeiro, et. Al. El macro que clasifica al hueso en trabecular y cortical, el micro donde se observa la distribución espacial de los componentes que forman al hueso y el ultraestructural donde se describe la red molecular ósea. Cuando hablemos de funciones, estaremos hablando del nivel macro, pero fundamentalmente se hablará del nivel ultraestructural (2).

El hueso trabecular y el hueso cortical siendo este último el más abundante encargado precisamente de recubrir y proteger al hueso trabecular ya que es más denso y menos poroso a comparación del hueso trabecular, el cual es más poroso, más frágil y de menor densidad. Una parte esencial para el trabajo es definir de qué está compuesto el hueso; por cristales de hidroxapatita, y colágeno que será muy importante más adelante para entender los biomarcadores óseos. El colágeno le confiere al hueso la propiedad de ser resistente a la tracción, es decir que le permite al hueso soportar cargas antes de fracturarse y siendo ambos integrantes los que confieren al hueso las propiedades de resistencia a la curvatura, a la compresión y al estiramiento (1).

Lo anterior hace más referencia al hueso compacto o cortical, ya que el hueso trabecular tiene otras funciones, entre las cuales destaca la protección de la médula ósea roja, donde se lleva a cabo la hematopoyesis,

y liberación de iones calcio y fosfato (1). La unidad estructural del tejido óseo compacto es el osteón (Fig.1) que consiste en la acumulación concéntrica de láminas de tejido óseo que forman un cilindro hueco por el cual pasan el paquete vasculo-nervioso, entre cada una de estas láminas de tejido se encuentran los osteocitos, células muy importantes ya que gracias a sus prolongaciones que se extienden por los canalículos del hueso se comunican con otros osteocitos permitiendo la difusión de nutrientes y productos catabólicos. En el hueso esponjoso no existe esta unidad estructural, entonces los osteocitos se conectan entre sí por canalículos que recorren la matriz extracelular (1).

Hueso compacto y esponjoso o trabecular

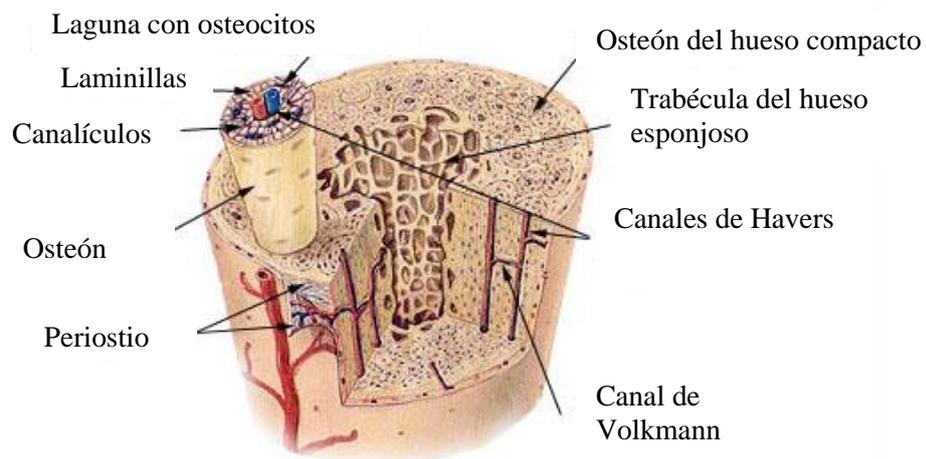


Figura 1: Unidad estructural de ambos tipos de hueso, donde se puede observar el paso del paquete vasculo-nervioso (Canal de Havers) y los estrechos canales de comunicación entre osteonas. Esquema tomado de SEER Training Modules U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Disponible en: <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/skeletal/tissue.html>

1.1 Células del hueso

Osteoblastos. Son células cuboidales que constituyen alrededor del 5% de la población celular en el hueso, derivadas de las células madre mesenquimales y son conocidas como las células formadoras de hueso que tienen una gran capacidad de síntesis de proteínas y un gran número

de vesículas secretoras. Los osteoblastos tienen tres destinos posibles, convertirse en osteocitos, en células de recubrimiento de hueso o la apoptosis (3, 4).

Osteocitos. Células que constituyen del 90 al 95% de la población celular del hueso, por años se creyó que estas células sólo tenían labores pasivas, sin embargo, se ha descubierto que juegan un papel importante actuando como mecanorreceptores gracias a la comunicación que tienen entre ellos, dada como se comentó previamente gracias a las prolongaciones dendríticas de la célula. Hay que resaltar que los osteocitos provienen de la diferenciación de la línea osteoblástica, se ha observado que provienen de las mismas células madre mesenquimales pasando por varias etapas; osteocito-osteóide, pre-osteocito, osteocito joven y osteocito maduro. Es decir, tenemos osteocitos diferenciados y poblaciones de osteoblastos que al final del proceso de resorción ósea se transforman en osteocitos integrados a la matriz ósea. Gracias a nuevas técnicas de aislamiento celular, se ha podido observar que tienen una capacidad de regular la actividad de resorción ósea, mediando la actividad entre osteoclastos y osteoblastos (3).

Osteoclastos. Son células multinucleadas derivadas de las células madre hematopoyéticas. Son derivados de la diferenciación del linaje monocito-macrófago en el precursor osteoclástico que posteriormente madura a osteoclasto. Conocidas esencialmente por su rol de resorción ósea durante el proceso de remodelación ósea, pero también son células productoras de citocinas que regulan las actividades de otras células, como por ejemplo de los osteoblastos (3).

Estas células serán las principales implicadas en el proceso de remodelación ósea, no así las únicas involucradas, pero sí las que merecen una descripción específica ya que la comprensión de las actividades de cada una de ellas nos ayudará a comprender mejor este proceso (Fig. 2). Son de fundamental importancia para el siguiente tema a tratar; la vía RANK/RANKL y las moléculas de señalización implicados en esta, asociados al proceso de remodelación ósea.

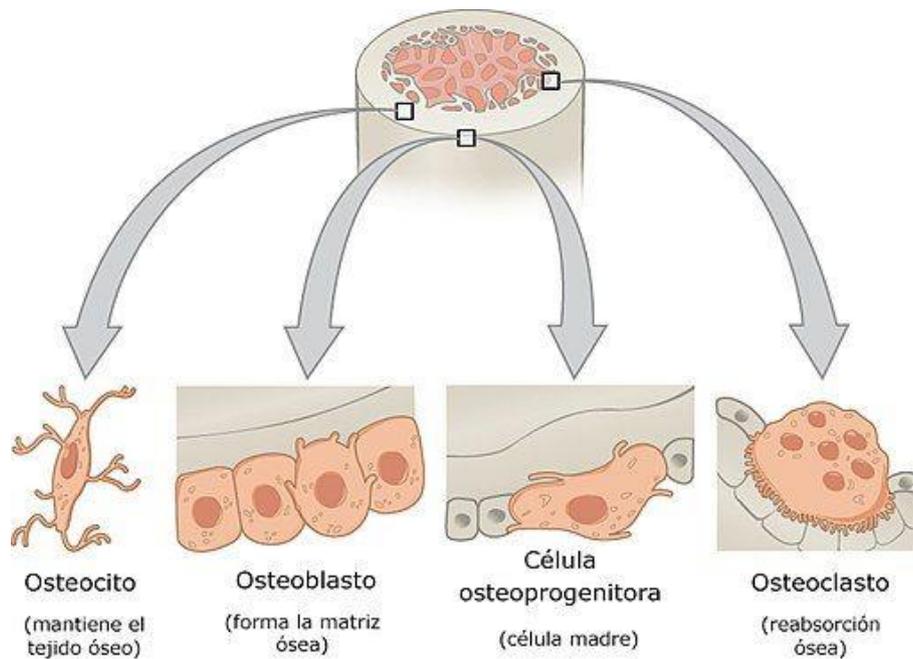


Figura 2: Principales células implicadas en el proceso de remodelado óseo y su localización en el hueso. Esquema tomado de: <https://n9.cl/37289>

1.2 Proceso de remodelación ósea

Este es un proceso constante que se encuentra inducido esencialmente por factores mecánicos, por ejemplo, microtraumatismos que resultan en la muerte celular de osteocitos lo cual estimula la diferenciación de los osteoclastos para iniciar el proceso de remodelación, y la segunda regulada y mediada por factores hormonales (3). El proceso de remodelado óseo no es un proceso sencillo, tiene muchos puntos a tomar en cuenta tales como la regulación de remodelado óseo que involucra hormonas, biomarcadores y células. En este proceso el hueso “viejo” es reemplazado por hueso “nuevo” que esencialmente se desarrolla en tres fases; 1) Resorción por parte de los osteoclastos, 2) fase de inversión y 3) la formación de hueso por parte del osteoblasto.

Durante estas fases de remodelación ósea, las células de los tejidos expresan moléculas en su superficie que indican la actividad de los osteoblastos y osteoclastos, por ello la importancia de conocer estas

células ya que junto con los osteocitos y las células de recubrimiento de hueso (derivadas de los osteoblastos) dan lugar a la unidad anatómica temporal donde se ocurre este proceso; la unidad básica multicelular (UBM) (3, 4).

“Un biomarcador es una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros líquidos o tejidos del cuerpo, y cuya presencia es un signo de un proceso normal o anormal, de una afección o de una enfermedad. Se utiliza a veces para determinar la respuesta del cuerpo a un tratamiento para una enfermedad o afección”. Instituto Nacional del Cáncer (NIH) (5).

La principal vía de señalización asociada a la regulación ósea es la vía de RANK, la cual comienza en las UBMs en respuesta a un estímulo mecánico u hormonal (3, 4).

1.2.1 Vía RANK/RANKL/OPG en la remodelación ósea.

En el tejido óseo el RANKL es producido por odontoblastos, osteocitos, células estromales y células del sistema inmune. RANKL es una proteína de membrana codificada por el miembro de la superfamilia de los factores de necrosis tumoral 11b (TNFRSF11B), mientras que su receptor RANK es un receptor funcional codificado por este mismo miembro de la superfamilia y está expresado fundamentalmente por células madre hematopoyéticas, en este caso las precursoras de osteoclastos (5, 6). El último elemento que compone la vía es el receptor soluble para RANKL, la osteoprotegerina (OPG). Esta vía regula la osteoclastogénesis ya que la unión de RANKL con el RANK promueve la activación del RANK que en su dominio intracelular tiene sitios de unión para la proteína adaptadora TRAF6 y que gracias al reclutamiento de esta última proteína y a otros adaptadores, converge en la activación de la quinasa que resulta en la activación de factores nucleares para inducir la diferenciación de los osteoclastos. Esta vía no solo induce la diferenciación de los osteoclastos, también regula la activación de osteoclastos maduros y su supervivencia, y lo hace por medio de la OPG, expresada principalmente por los osteoblastos y por las células

estromales de la médula ósea, expresión que está regulada por estrógenos, Interleucina-4, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) o la prostaglandina E2, la OPG se une a RANKL para impedir su unión con RANK. OPG sirve como señuelo mismo que impide la diferenciación de las células precursoras de osteoclastos y bloquea la resorción ósea por osteoclastos (6,7).

Una vez diferenciado el osteoclasto, las células de recubrimiento óseo se retraen generando un espacio donde los osteoclastos son atraídos para comenzar el proceso de resorción, esta atracción puede darse por un estímulo mecánico o por hormonas como los estrógenos o la hormona paratiroidea (PTH), que esencialmente se encarga de regular los niveles de calcio en el organismo (Fig. 3). En el caso de un daño estructural (microtraumatismo), la atracción de osteoclastos se debe principalmente a la apoptosis de los osteocitos que transforman este estímulo en señales biológicas. Estas señales, son la expresión de RANKL o factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) mismas que activan tanto la diferenciación de osteoclastos como a los osteoclastos maduros. En el caso de las hormonas se activan algunos receptores transmembranales que con la unión de las hormonas se activan las quinasas (A y C) que activan la vía RANK/RANKL/OPG y como resultado inducen la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos (8,9).

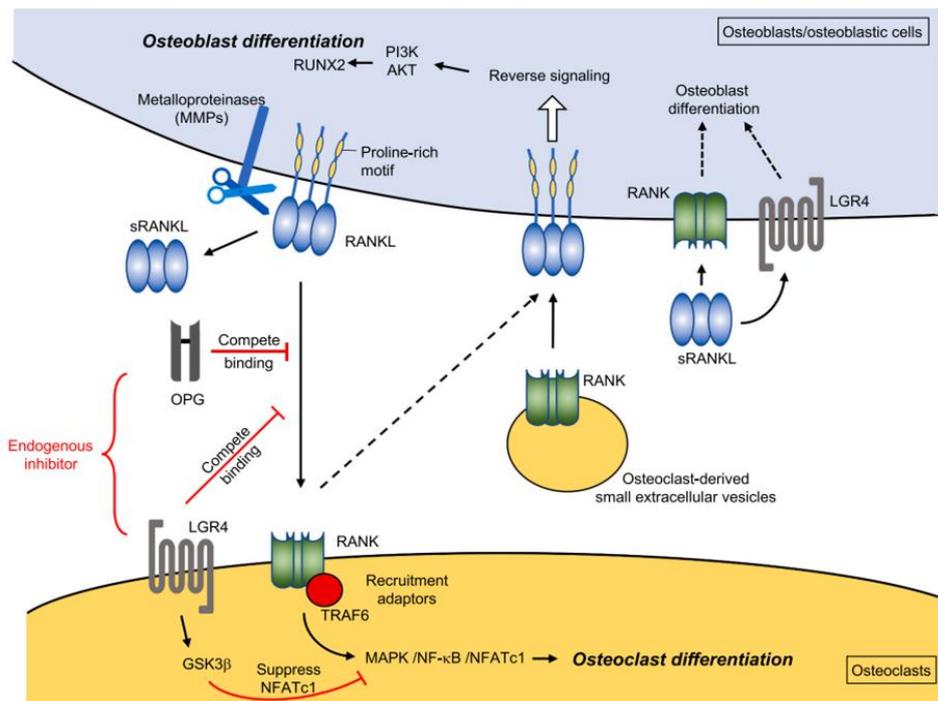


Figura 3: En la vía de señalización RANK/RANKL/OPG el osteoblasto (azul) produce el ligando RANKL para unirse con el receptor RANK en el osteoclasto (amarillo) aunque también se tiene un mecanismo de señalización inverso cuando el osteoclasto forma pequeñas vesículas conteniendo a RANK que se adhieren al RANKL unido al osteoblasto. Mientras que la OPG y LGR4 funcionan como inhibidores endógenos compitiendo por el receptor. Esquema tomado de Takegahara N, Kim H, Choi Y. RANKL Biology. BONE. 2022; 159(0) (7).

Los osteoblastos también tienen un papel importante en el reclutamiento de las células precursoras de los osteoclastos, ya que responden tanto a la acción de las hormonas, como a las señales generadas por los osteocitos (8). Las metaloproteinasas secretadas por los osteoblastos, degradan el osteoide sin mineralizar que recubre la superficie del hueso para descubrir sitios de adhesión para los osteoclastos que se adhieren a ellos gracias a las integrinas, lo que permite al osteoclasto crear lo que se conoce como “zona de sellado”, una vez adherido el osteoclasto genera una zona donde adopta una forma de cepillo por donde transporta protones y proteasas al espacio de resorción para primero degradar la hidroxiapatita por medio de la secreción de ácido para posteriormente desmineralizar y degradar la matriz rica en colágeno tipo I, esto principalmente gracias a la proteasa lisosomal y a la Catepsina K, entonces podemos decir que la degradación

de la hidroxiapatita y tejido duro óseo es una degradación ácida y la degradación de la matriz orgánica del hueso se consigue por proteólisis. El bombeo de iones hidrógeno a la “zona de sellado” y la disolución de la matriz ósea generan un ambiente ácido produciendo la famosa laguna de “Howship” que es el espacio donde se da el remodelado óseo (2,4,8,9) (Fig.4).

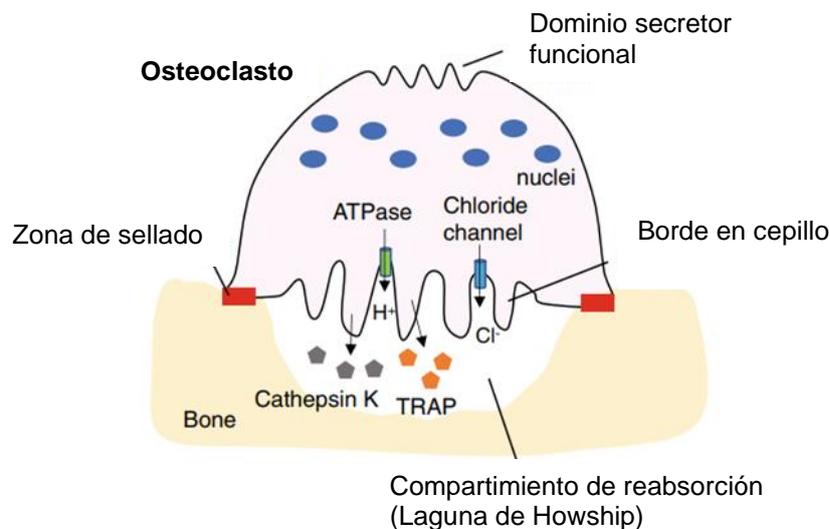


Figura 4: Actividad del osteoclasto en el proceso de reabsorción ósea donde se observa que a través de su borde en cepillo secreta las sustancias necesarias como la catepsina K para la degradación del hueso ayudándose a través de los canales de cloro para lograr un medio más ácido. Esquema tomado de: Omi M, Mishina Y. Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling. Special Issue: Tooth & Periodontal Tissue Development & Regeneration. 2022; 60(8) (8).

Durante todo el proceso de remodelado hay comunicación entre las células conocido como mecanismo de acoplamiento, donde gracias a la resorción ósea por los osteoclastos se liberan factores solubles de acoplamiento como lo son las proteínas morfogenéticas de hueso, el factor de crecimiento transformante (TGF) o el factor de crecimiento insulinoide. En esta fase hay presencia de macrófagos óseos que remueven los remanentes de matriz ósea sin digerir, mismas células que terminado este proceso producen señales de acoplamiento para permitir la transición de resorción a depósito de hueso (8). La eliminación de esta matriz ósea restante no es la única manera de liberar estos factores de acoplamiento. Paulo C. (3) describe

dos maneras donde osteoclastos y osteoblastos se comunican durante el proceso, donde tenemos una familia de glicoproteínas semaforinas, el osteoclasto expresa un factor llamado semaforina 4D que es una proteína transmembrana que inhibe la actividad del osteoblasto durante el proceso de resorción, a su vez, el osteoblasto secreta la semaforina 3A que inhibe la resorción ósea durante el proceso de depósito. Otro factor estudiado es ephrinB4 encontrado en la membrana de los osteoblastos y ephrinB2 encontrado en los osteoclastos maduros, si la comunicación es ephrinB2-ephrinB4 se promueve la diferenciación del osteoblasto, si el mecanismo es inverso se inhibe la osteoclastogénesis. El osteoclasto también produce otras moléculas señalizadoras como la Wnt10b o la BMP6, que están directamente relacionadas a la vía Wnt (vía inductora de la formación ósea) (3,8,10).

Como ya se mencionó, la estimulación mecánica y la acción hormonal también promueven la formación ósea por medio de los osteocitos, en condiciones de reposo los osteocitos segregan esclerotina que detiene directamente la vía Wnt, sin embargo, con los estímulos previamente dichos el osteocito deja su estado de reposo por lo que disminuye la liberación de esclerotina por lo que se favorece el proceso de formación de hueso nuevo (10).

Una vez que los precursores de los osteoblastos llegan al sitio, se comienza la diferenciación del osteoblasto y se segregan moléculas que reemplazan el hueso reabsorbido. El colágeno tipo I es el principal componente orgánico de la matriz, aunque también están presentes el tipo V, III y XII, así como proteoglicanos (p.ej. condroitín-sulfato), proteínas con ácido carboxiglutámico (osteocalcina), glicoproteínas (osteonectina, fosfatasa alcalina, fibronectina, osteopontina, vitronectina), factores de crecimiento (TGF, IGF) y proteínas del plasma (albúmina). Para que el hueso obtenga todos sus componentes se deposita hidroxapatita a este osteoide recién creado (4,8,11) (Fig. 5).

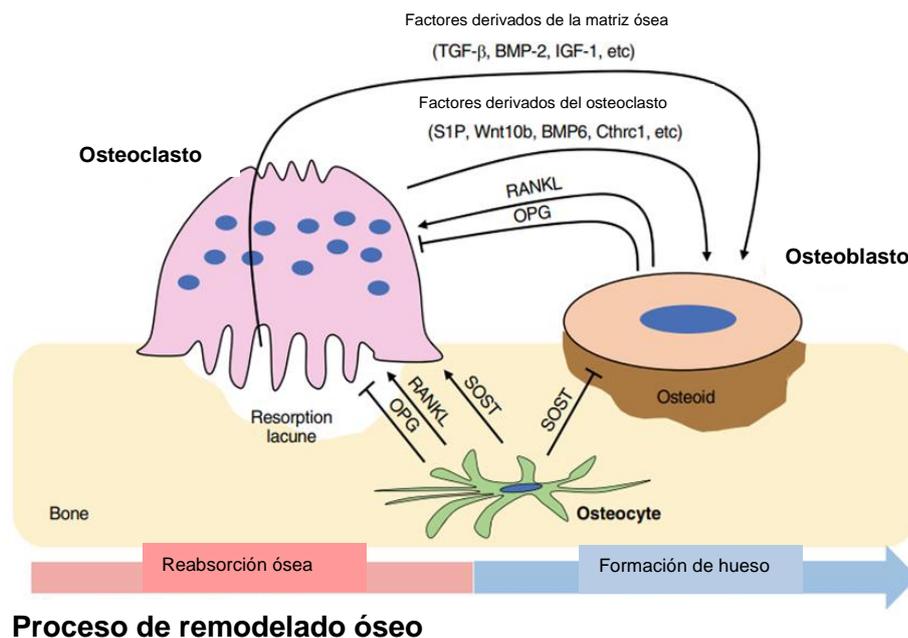


Figura 5: Posterior a la reabsorción ósea se derivan tanto del mismo sitio de reabsorción como del osteoclasto, factores para la activación y diferenciación del osteoclasto, dando paso al depósito de osteoide en esta laguna. Esquema tomado de: Omi M, Mishina Y. Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling. Special Issue: Tooth & Periodontal Tissue Development & Regeneration. 2022; 60(8). (9).

El proceso termina cuando la cantidad de hueso reabsorbido se equilibra con la cantidad de hueso formado, es un proceso que dura aproximadamente entre cuatro y ocho meses hasta que la mineralización se completa. El balance en este proceso es de suma importancia ya que es mediante este que podemos obtener una densidad ósea normal (1,8).

1.3 Densidad Mineral Ósea

Algo que debemos tener en cuenta es la densidad del hueso, ya que una disminución o un aumento de esta densidad conlleva a algunas enfermedades, como lo es la osteoporosis (1).

Los factores hormonales son importantes para la regulación de la resorción ósea, los estrógenos pueden producir apoptosis de los osteoclastos, además de inducir la expresión de osteoprotegerina en los osteoblastos. También son mediadores importantes del factor de transcripción Runx2, un

elemento muy importante para la formación de hueso y diferenciación del osteoblasto, sin embargo, si hay un aumento de la expresión de este factor resulta en una mayor expresión de RANKL, mismo que induce la resorción ósea y los estrógenos ayudan a mediar la expresión de este factor (1).

Por otro lado, otra hormona importante son los andrógenos mismos que bloquean la resorción ósea gracias a la aromatasa que transforma estos andrógenos en estrógenos, o siendo la misma molécula se une a los receptores de andrógenos y bloquea la liberación de otros factores importantes para la resorción como el RANKL o la interleucina 6 (IL-6).

Las sales de calcio y la hidroxiapatita (fosfato) miden el contenido mineral del hueso, la osteogénesis depende de la calcemia y ésta a su vez depende del proceso de remodelación ósea. Por ende, el equilibrio de este proceso resulta fundamental para mantener la integridad del hueso y conservar una densidad mineral ósea óptima, ya que de no ser así podemos desarrollar enfermedades, tanto si la densidad es más elevada (osteopetrosis) como si la densidad es menor (osteoporosis) siendo para esta última que como tratamiento se utilizan el grupo de medicamentos que revisaremos a continuación: los bifosfonatos (1).

2. Bifosfonatos

Los bifosfonatos son compuestos sintéticos análogos de la molécula de pirofosfato endógeno, en la que la estructura P-O-P ha sido sustituida por la P-C-P; y la presencia de este doble grupo fosfórico le confiere particular resistencia a la hidrólisis.

Definición. Son un grupo de medicamentos conocidos como los antirresortivos por excelencia, han evolucionado y se han convertido en el tratamiento más usado y exitoso en cuanto a enfermedades óseas se refiere, como a: la enfermedad de Paget, la osteoporosis, mieloma múltiple o enfermedades metastásicas de hueso, así como enfermedades no esqueléticas como las enfermedades neurológicas (12).

Los bifosfonatos son análogos de pirofosfato resistente a enzimas. El pirofosfato es un elemento encontrado en los líquidos tisulares acumulados en el tejido óseo y participante del proceso de remodelación ósea, dando lugar a tres generaciones del medicamento (13).

Clasificación. La clasificación en generaciones es relativamente nueva y ha ido cambiando a lo largo de los años, sin embargo, la clasificación que no ha variado mucho es con base en su mecanismo de acción, la primera generación actúa como metabolitos de ATP mientras que la segunda y tercera generación actúan sobre el farnesil pirofosfato en la vía del mevalonato.

Primera generación: Son aquellos que no contienen nitrógeno en su composición química y favorecen la apoptosis de los osteoclastos incorporándose a los análogos del ATP (etidronato, clodronato, tiludronato).

Segunda generación: En este caso ya observamos nitrógeno en su composición química, pero lo incorporan con cadenas cortas de tipo alquilo (pamidronato, neridronato, alendronato).

Tercera generación: Se observa el nitrógeno, sin embargo éste se encuentra unido por una rama más larga o presente en un anillo, lo cual da más potencia al medicamento (ibandronato, zoledronato, minodronato, risedronato) (Fig. 6) (12).

Composición química de los bifosfonatos

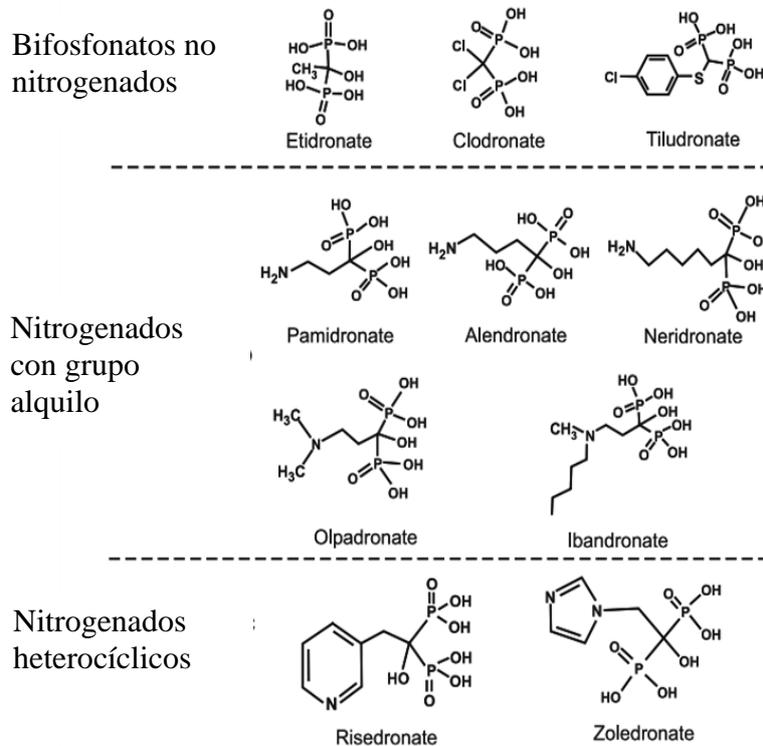


Figura 6: Las diferentes composiciones químicas les dan diferentes propiedades, los bifosfonatos no nitrogenados actúan a nivel de los metabolitos del ATP, los nitrogenados con grupo alquilo interactúan en la vía del mevalonato y son más potentes que los no nitrogenados y los heterocíclicos tienen una potencia mucho mayor aún interactuando con la vía del mevalonato. Imagen tomada de: Russell G, Watts B, Ebetino H, Roger J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities. Osteoporosis International. 2008; 19: p. 733-759. (19)

2.1 Farmacocinética

Los bifosfonatos de administración oral tienen una biodisponibilidad bastante baja y variable, normalmente menor al 1% en la mayoría de ellos y en algunos casos nunca mayor al 5%, lo que significa que alrededor del 99% del medicamento se excreta sin cambios en el caso de los administrados por vía oral. Si a esto sumamos que se puede ingerir con alimentos ricos en calcio o magnesio, bebidas alcohólicas o drogas, se puede tener una excreción del 100% sin que este sufra ningún cambio (12, 14). La absorción se lleva a cabo en el estómago, el íleon y el duodeno por

un mecanismo de transporte activo, este mecanismo de absorción es el que puede dañar algunas capas del epitelio gastrointestinal y por ende producir efectos tóxicos en un consumo prolongado. Sin embargo, hay algunos medicamentos que pueden elevar un poco la biodisponibilidad si se ingieren en conjunto al hacer más ácido el pH estomacal, como por ejemplo el omeprazol (12).

Ya en el sistema circulatorio tienen una unión a proteínas bastante variable del 5% al 90%, esto parece depender de varios factores como el pH del medicamento, la concentración y los niveles de calcio (12). Los bifosfonatos no sufren un efecto ni de primer ni de segundo paso a pesar de ser encontrados en el hígado, la única transformación que sufre el grupo de bifosfonatos que no contienen nitrógeno es su transformación a los análogos citotóxicos de ATP (12).

En términos de excreción, es un fármaco sumamente variable ya que se pueden encontrar concentraciones del medicamento en la orina mucho tiempo después de la última toma o administración, por tanto no se ha establecido con claridad una vida media de estos medicamentos, si bien tienen una vida media en el torrente sanguíneo que oscila entre media hora y dos horas, pueden estar presente en hueso hasta 10 años, por eso se dice que su vida media varía de uno a 10 años, sin embargo esto no significa que su proceso farmacocinético se vea afectado, debido a que es un proceso variable y no lineal. Por esta razón se ha sugerido no catalogar este proceso como un descenso exponencial de los efectos del medicamento, sino medirlo en términos del poder del medicamento a lo largo de los años. (Tabla 1) Los bifosfonatos tienen una vía de excreción predominantemente renal, sobre todo por filtración glomerular y una pequeña parte por filtración pasiva a través de los túbulos. A manera de resumen, los bifosfonatos se excretan del plasma de una manera rápida, sin embargo, la eliminación del hueso es más compleja y es un proceso que puede durar años, y que, a través de estos, el medicamento puede seguir teniendo un efecto pero siendo menos poderoso con el paso del tiempo siempre y cuando se haya suspendido el tratamiento (12,14,15).

Fármaco	Nombre comercial	Indicación	Dosis (mg)	Vía de administración	Generación
Etidronato	Didronel Osteum	Osteoporosis y enfermedad de Paget	400	Vía Oral	1°
Tiludronato	Skelid	Enfermedad de Paget	200	Vía Oral	1°
Pamidronato	Aredia Limoten	Hipercalcemia, metástasis ósea y enfermedad de Paget	30-90	Vía Intravenosa	2°
			200-600	Vía Oral	
Alendronato	Fosavance Adronat	Osteoporosis	10 o 70	Vía Oral	2°
Risedronato	Acrel Actonel	Osteoporosis, enfermedad de Paget	5 o 35	Vía Oral	3°
Ibandronato	Boniva Bonviva	Osteoporosis, hipercalcemia y metástasis ósea	2,5 o 150	Vía Oral	3°
			3	Vía intravenosa	
Zoledronato	Zometa Aclasta	Hipercalcemia, metástasis ósea, enfermedad de Paget y osteoporosis	4-5	Vía Intravenosa	3°

Tabla 1: Generaciones de bifosfonatos. Donde se puede observar los diferentes fármacos, su nombre comercial, las dosis en las que están disponibles y su vía de administración. Tabla modificada con información de (17,19)

2.2 Farmacodinamia

Estos medicamentos tienen una alta afinidad por la hidroxapatita, cristales que están especialmente expuestos con mayor facilidad en sitios donde el recambio óseo es constante, también tienen una adherencia sólida en sitios de depósito mineral en el osteoide neoformado. De hecho, hay una mayor presencia del medicamento en el hueso trabecular ya que tiene un recambio óseo más constante y una superficie más amplia para el depósito, no obstante, la distribución del fármaco en el esqueleto no es homogénea por lo que podemos deducir que en los sitios con mayor actividad de recambio, habrá más presencia de bifosfonatos (12).

Esta afinidad es la que deja incierta la excreción del medicamento al igual que su vida media, ya que no se tiene una categorización contundente, esto se debe a que el medicamento puede quedar retenido en el organismo, al igual que algunos metales pesados como el plomo. Los diferentes miembros de la familia de los bifosfonatos compensan en ocasiones su deficiencia en el anclaje al hueso siendo capaces de penetrar más profundo en él, tal es el caso del risedronato, no así como el alendronato que tiene una mayor capacidad de anclaje, es por esto que el risedronato tiene un mejor acceso a los osteocitos. Una vez que el medicamento se ancló al hueso, empiezan los procesos de mineralización que ocasionan que las moléculas de los bifosfonatos queden retenidas y embebidas en el hueso, por esta razón la liberación y la excreción en la orina puede estar presente días, semanas, meses o años después de la suspensión del tratamiento. Este proceso se conoce como “reciclaje” de los bifosfonatos ya que al quedar retenidos en estos sitios, cuando haya un proceso de recambio se liberan estas moléculas del medicamento teniendo una recirculación, aunque no es el único mecanismo, también está la posibilidad de que la molécula de bifosfonatos se desprenda de su unión ocurriendo cuando la cantidad de líquido extracelular es baja o cuando el nivel de líquido extracelular es alto y haciendo mención que los osteoclastos fagocitan a estos medicamentos, las moléculas se liberan. Es importante mencionar, que estos últimos dos mecanismos pueden ocurrir en un periodo de tiempo cercano a la administración o a la toma del medicamento, por otro lado, la liberación prolongada del medicamento es más probable que se dé durante el proceso de remodelación ósea. Esto se puede explicar mejor diciendo que posterior a la unión del medicamento con el hueso, el medicamento o regresa a la circulación por disolución inmediata o es cubierto con nuevas capas de hueso en los sitios de resorción para su posterior liberación a la circulación durante la resorción mediada por osteoclastos (12, 15).

La comprensión de estos mecanismos ha resultado difícil a lo largo del tiempo, aun teniendo algunas cuestiones inconclusas y con falta de información pero conocer la que se tiene hasta el momento resulta de vital

importancia para entender el porqué de la administración de este fármaco que a pesar de ser un fármaco de mucha ayuda en las patologías óseas, también puede causar un efecto adverso que se debe tener en consideración en el consultorio; la osteonecrosis maxilar inducida por medicamentos, sobre todo por la elevada incidencia de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas que hay en nuestro país, así que hay una alta probabilidad de recibir algún paciente consumiendo bifosfonatos.

La vía del mevalonato es una importante vía metabólica que convierte al mevalonato en diferentes sustancias como en colesterol, lipoproteínas, hormonas esteroideas y en otras sustancias isoprenoides hidrofílicas. El mevalonato deriva de la acetil Coenzima A, que por una serie de acciones enzimáticas se transforma en este mevalonato y este a su vez sigue transformándose hasta eventualmente llegar a formar el colesterol, sin embargo los bifosfonatos actúan a nivel de esta vía, específicamente en la farnesil pirofosfato sintasa que es inactivada por los bifosfonatos y causa una disminución de farnesil pirofosfato y de geranil pirofosfato, lo que ocasiona la prenilación de algunas proteínas de traducción como Ras, Rac y Rho ocasionando la pérdida de la función de los osteoclastos. Este mecanismo de acción los hace útiles también en la regulación de la señalización intracelular, del crecimiento celular, de la movilidad celular y sobre todo de la invasión como en el caso del cáncer (12, 16). Aunado a esto, también se ha demostrado que bifosfonatos como el zoledronato tienen una capacidad antiangiogénica gracias a una acción directa sobre las células endoteliales, en específico sobre el factor de crecimiento endotelial, esta particularidad en específico que hace útil al zoledronato, entre otros, en el tratamiento de lesiones óseas de origen maligno y además de ser indicado para el tratamiento contra la osteoporosis, es esta misma particularidad que lo hace responsable de una de las complicaciones más importantes para nosotros como odontólogos; la osteonecrosis maxilar inducida por medicamentos. (Fig. 7) Esto se explica ya que, debido al desequilibrio en el proceso de recambio óseo, es decir en la disminución del recambio óseo, se traduce en la falta de resorción y por

lo tanto de neoformación de hueso, lo que ocasiona que el hueso ya formado extienda su vida útil y la red capilar y vascular se vean comprometidas y disminuidas, si juntamos esto con la propiedad anti angiogénica de algunos bifosfonatos, tenemos como resultado esta osteonecrosis (17-20).

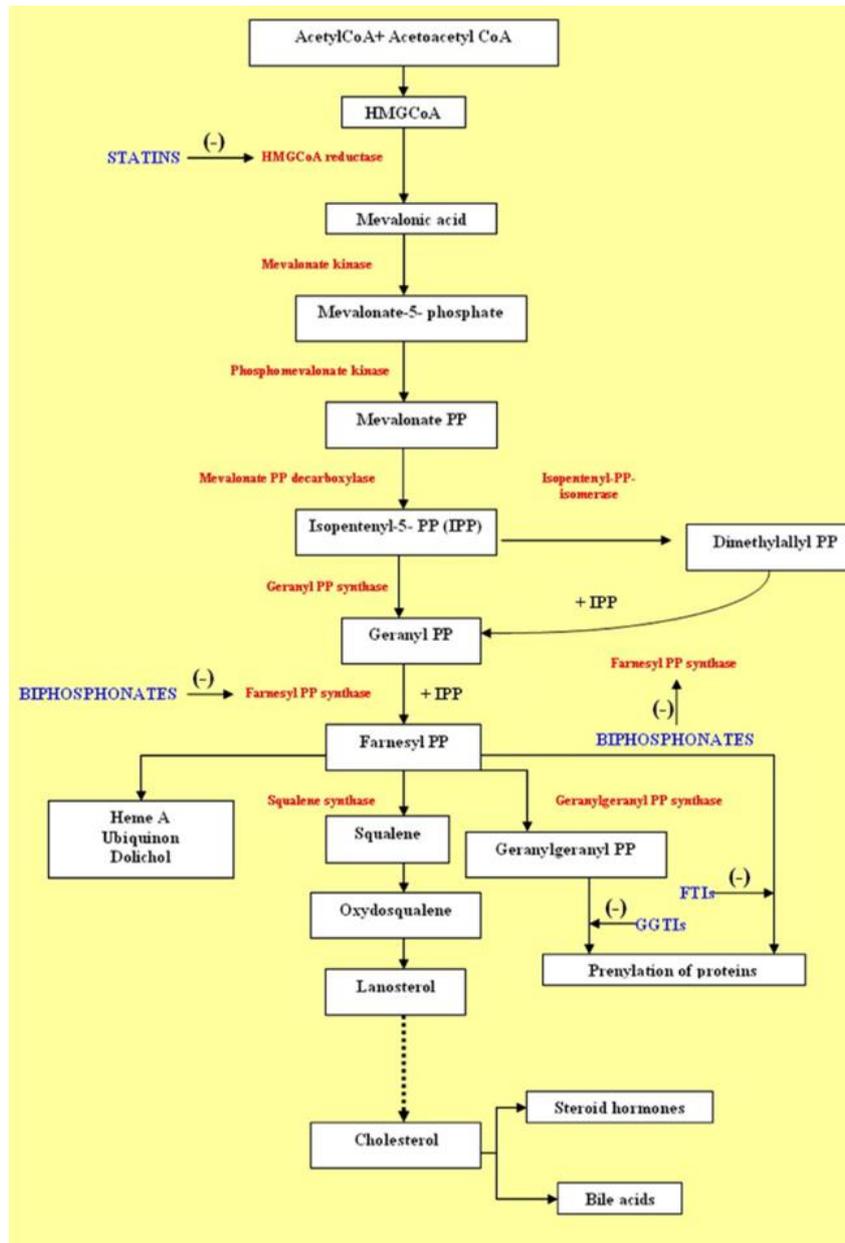


Figura 7: Vía del mevalonato y sitio de acción de los bifosfonatos nitrogenados. Esquema tomado de <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.03.016> (16).

Los bifosfonatos tienen una alta afinidad por el tejido óseo, en especial por los cristales de hidroxapatita que inhibe su crecimiento y sobre todo su

desmineralización y dependerá del tipo de bifosfonato el tiempo que permanecerá anclado al hueso, por ejemplo, un bifosfonato que está cargado más positivamente (zoledronato, alendronato) crea una superficie ósea con una carga más positiva lo que puede favorecer la adhesión de más moléculas del bifosfonato (15).

2.3 Efectos adversos.

El principal efecto adverso del consumo de estos medicamentos es la osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos (ONMAM), antes llamada osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos (ONMAB). (21, 22). A pesar de ser uno de los efectos adversos más graves y al que se le dió mayor importancia por ser parte fundamental de la investigación, me gustaría destacar que no son los únicos efectos adversos conocidos. Otros de los efectos que se han descrito en la literatura son los que se describen a continuación.

2.3.1 Fracturas Atípicas

El primero de ellos son las fracturas atípicas, que al verse afectado el proceso de remodelado óseo a pesar de que se aumenta la masa mineral ósea también se vuelve un hueso un poco más frágil, pero el beneficio compensa el riesgo, ya que en general los bifosfonatos reducen la tasa general de fracturas causadas por la osteoporosis y siendo la prevalencia de las fracturas atípicas de 1/100.000 por tanto cada fractura que se sufre por estrés en terapia con este medicamento, se estima que se previenen 15 causadas por osteoporosis (17,19,20).

2.3.2 Daño Gástrico

Otro efecto adverso importante en el consumo de bifosfonatos orales es el daño gástrico que estos causan, pudiendo provocar úlceras gástricas, esofagitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas e incluso hay casos reportados de estomatitis provocada por alendronato. También puede producir dolor muscular y articular sobre todo después de una

administración intravenosa, sin embargo, hay pacientes que refieren la continuación del dolor durante el tratamiento e incluso después de la suspensión de éste, si bien no se sabe con exactitud la incidencia de este efecto adverso, se debe tener en cuenta (17, 19,20).

2.3.3 Fibrilación auricular

El último efecto adverso es la fibrilación auricular, un trastorno del ritmo cardíaco que puede no llegar a representar mayores problemas, es un efecto muy controvertido y no se tiene evidencia concluyente que sea efecto adverso general, solo es mencionado como posibilidad que el consumo de bifosfonatos, en especial el alendronato, representa un ligero aumento del riesgo a la predisposición de este trastorno, sin embargo no hay evidencia de que el consumo del fármaco sea factor importante para desarrollar la enfermedad (17,19,20).

3. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos

Se trata de una lesión ósea poco frecuente secundaria a la isquemia ósea. Hasta donde sabemos, el primer informe sobre osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bisfosfonatos se publicó en 2003. Posteriormente en el año 2009, la Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) la definió como hueso expuesto o necrótico en la mandíbula, que ha persistido durante más de 8 semanas en un paciente con antecedentes de uso de BP y sin antecedentes de radioterapia en la región de la cabeza y el cuello (23). A partir del 2014 la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AACOM) sugirió cambiar la nomenclatura del padecimiento ya que, si bien en un inicio se tenía registro de que la enfermedad estaba relacionada con el uso de bifosfonatos, como el ácido zoledrónico siendo el principal exponente, se ha incrementado el reporte de casos de osteonecrosis maxilar relacionada con fármacos inhibidores de la vía RANK/RANKL como el denosumab o también con antiangiogénicos (22,24). Los tres parámetros diagnósticos que posteriormente publicó la AAOMS son;

- a) Tratamiento previo o actual con antirresortivos o anti angiogénicos.
- b) Hueso expuesto o hueso que puede ser explorado a través de una fístula extra o intraoral en la región maxilofacial que ha persistido más de 8 semanas.
- c) No tener historial de terapia por radiación en maxilar o mandíbula, así como no tener una evidente enfermedad metastásica en estas mismas zonas. (21, 22)

La fisiopatología de esta enfermedad es multifactorial y entre estos factores están; la resorción ósea alterada, la inhibición de la angiogénesis, el micro trauma constante, inmunodepresión, falta de vitamina D, inflamación e infección, así como la práctica de tratamientos dentales invasivos, principalmente la exodoncia, incluso hay literatura que reporta la posibilidad de desarrollar osteonecrosis por una lesión en tejidos blandos cuando la encía se encuentra muy cerca del reborde alveolar (18, 21, 24, 25).

Existe una clasificación de la osteonecrosis dividiéndola en estadios:

Estadio 0: Hallazgos radiográficos y síntomas inespecíficos, sin evidencia clínica de hueso necrótico.

Estadio 1: Signos clínicos, con hueso expuesto y necrótico, o fístulas que permiten sondear el hueso, en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección y/o dolor.

Estadio 2: Síntomas y signos clínicos más evidentes, con hueso expuesto y necrótico, o fístulas que permiten sondear el hueso, asociado con infección evidenciada por dolor y eritema en la región de hueso expuesto, con o sin drenaje purulento.

Estadio 3: Mismas características que en el estadio 2 y daño más allá de hueso alveolar y mucosa bucal: borde inferior y rama en la mandíbula, seno maxilar y cigomático en el maxilar, fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oro-sinusal, oronasal, u osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o del piso sinusal (22, 24).

La prevalencia de la ONMAB es muy baja (entre 0.01% y 0.06%) mientras que en pacientes con tratamiento intravenoso se incrementa (entre 3% y 6%) pero hay que tener en consideración que la incidencia aumenta ligeramente si el paciente consume bifosfonatos por alguna lesión maligna. En el ámbito odontológico se debe tener mucho cuidado con los factores locales que pudieran desencadenar la enfermedad, como la periodontitis, abscesos, cirugías periapicales, cirugías endodónticas y sobre todo extracciones ya que se reporta que a más del 50% de los casos reportados de osteonecrosis les precede una extracción dental o alguna intervención quirúrgica (Tabla 2). Cabe mencionar que la osteonecrosis desarrollada por consumo de bifosfonatos intravenosos es más agresiva a comparación de la desarrollada por bifosfonatos orales, siendo más impredecible y complejo su tratamiento, siendo más frecuente en mandíbula que en maxilar, esto puede deberse a la diferencia en la composición del hueso, así como del aporte vascular (26-28).

	Bifosfonatos intravenosos (zoledronato, pamidronato, alendronato)	Bifosfonatos orales
Incidencia	0,6%-12% aproximadamente	0,01%-0,06%
Localización	Mandíbula (73%) Maxilar (22.5%) Ambos (4.5%) Zona molar, más común	Mandíbula (73%) Maxilar (26%) Ambos (4.5%) Zona molar, más común
Tiempo de administración	9,3-14,1-24 meses	3,3-10,2 años
Tamaño de exposición	Habitualmente mayor tamaño	Habitualmente menor tamaño
Antecedente quirúrgico	En el 50% al 60% de los casos	Alrededor del 50%
Evolución	Impredecible. Sucesión de estadios	Más favorable

Tabla 2: Incidencia de OMAB en ambas vías de administración de bifosfonatos, así como las zonas anatómicas donde más casos se han presentado, el tiempo aproximado que transcurre entre el consumo del medicamento y la aparición de las lesiones, y si el desarrollo de la enfermedad lo precede una cirugía. Tabla modificada con información de (20, 21, 26, 27).

4. Biomarcadores en el recambio óseo durante el consumo de bifosfonatos

Los marcadores de recambio óseo son nuestro principal objeto de interés en esta investigación ya que nos permiten estudiar y medir la actividad de los osteoclastos y osteoblastos en el proceso de remodelado óseo. El primer biomarcador desarrollado fue la fosfatasa alcalina total en los años 20, pero ante la necesidad de un marcador específico de hueso para enfermedades que no tuvieran un gran cambio a comparación de las demás, como la osteoporosis, a lo largo del tiempo se han desarrollado nuevas formas de medir los marcadores como la osteocalcina, los propéptidos -C y -N del colágeno tipo I y la misma fosfatasa alcalina ósea (marcadores de formación ósea) posteriormente también se desarrollaron pruebas de medición para marcadores de resorción ósea como el CTX y el NTX así como para la enzima TRACP 5b, mencionada brevemente durante el proceso de remodelado óseo y que podría tener un valor predictivo, así como el resto de marcadores recién mencionados, en el desarrollo de osteonecrosis maxilar asociada al consumo de bifosfonatos. El desarrollo en la medición de estos marcadores radica esencialmente en los ensayos inmunológicos realizados, siendo antes mayormente ensayos inmunológicos enzimáticos (ELISA) o radioinmunoensayos, actualmente se siguen usando estas técnicas, sin embargo, se han encontrado nuevas formas como analizadores que utilizan la quimioluminiscencia o la electro quimioluminiscencia, pero en cuestiones de diagnóstico, las pruebas ELISA siguen siendo las pruebas de elección (4) (Tabla 3).

Primero se describirán los principales marcadores óseos que se ven afectados cuando se tiene alguna alteración en el proceso de remodelado óseo para después referirnos a los que podrían tener una relevancia clínica para la atención odontológica y sobre todo con la probabilidad de desarrollar osteonecrosis (4).

4.1 Fosfatasa alcalina ósea (FA)

Es un homodímero (estructura formada por dos moléculas iguales) anclado a la membrana de las vesículas de la matriz ósea y a los osteoblastos. Los sustratos principales de la FA es el pirofosfato, (inhibidor de mineralización) cuando la FA se encuentra anclada a la membrana hidroliza el pirofosfato en fosfato, sustrato para la formación de hidroxapatita, entonces podemos decir que la FA refleja la fase de mineralización del remodelado óseo. La producción de FA está regulada esencialmente por dos vías, la Runx2 (mediadora de los efectos de la proteína morfogénica ósea 2 o BMP2 el factor de crecimiento fibroblástico 23 y el IGF-1 (factor de crecimiento insulínico)) y por la beta catenina (reguladora de la vía Wnt) directamente involucradas en la diferenciación del osteoblasto. Esto nos indica que cuando hay niveles disminuidos de la FA tenemos un desequilibrio durante el proceso de remodelado óseo, especialmente durante la mineralización, pero son valores esperados en pacientes con enfermedades donde se altera este proceso y consumidores de bifosfonatos, entonces no tiene una variación importante para el desarrollo de osteonecrosis (4).

4.2 Osteocalcina (OC)

Proteína secretada por osteoblastos y odontoblastos que en su porción circulante refleja la actividad osteoblástica. La osteocalcina contiene residuos glutámicos que pueden ser carboxilados bajo la influencia de la vitamina K, dando como resultado a las proteínas GLA (ácido gamma-carboxiglutámico) mismas que confieren propiedades de resistencia y fuerza al hueso. Los niveles de osteocalcina están directamente relacionados con las tasas de formación ósea y algunos fragmentos pequeños de esta proteína que son liberados en el proceso de resorción, pueden medirse en la orina (4).

Osteocalcina sérica; La variante que se debería tener en cuenta es la osteocalcina sérica (s-OC) que refleja un desequilibrio en el proceso de remodelado óseo y ha demostrado ser un marcador que, si bien se ve

afectado sobre todo en pacientes con osteonecrosis maxilar, no podría establecerse como un marcador predictivo. Los niveles séricos de este marcador se ven disminuidos en pacientes en terapia con bifosfonatos y más disminuidos en pacientes con osteonecrosis, pero no se ha logrado llegar a un consenso sobre si la disminución de los niveles puede tener un valor predictivo ya que hay autores que reportan una disminución de los niveles sin relevancia importante y algunos donde si reportan disminuciones significativas sobre todo en el desarrollo de la enfermedad (29-32).

4.3 Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP)

Proteína producida por la división del procolágeno tipo I mediante una endopeptidasa. Una pequeña porción de P1NP se adhiere al hueso, el resto va a la circulación donde es metabolizada y degradada por las células de Kupffer en el hígado, puede haber un desprendimiento de una molécula monomérica que se excreta vía renal, sin embargo, existen pruebas para la medición de ambas moléculas, tanto en su forma completa (trimérica) tanto en su fracción dividida. El procolágeno tipo I está formado por una triple hélice y las endopeptidasas son las responsables de degradarlo en la porción N (P1NP) o en la porción C (P1CP) pero se encuentra como una molécula simple. El P1CP está bajo control endócrino, acelerado por las hormonas tiroideas y por el IGF-1, a diferencias del P1NP que no está bajo control endócrino, el P1NP se libera de la síntesis del colágeno tipo 1 de cualquier tejido, aunque haya colágeno tipo 1 en varios tejidos, debemos recordar que el colágeno tipo 1 es la principal proteína ósea con una presencia de alrededor del 90%, así que la mayor parte del P1NP circulante proviene del hueso. Este marcador puede ser un buen indicador al estar disminuido si existe una disminución en la densidad mineral ósea (4,33).

4.4 Fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b (TRACP 5b)

Es una enzima producida por el osteoclasto y específica del osteoclasto y macrófagos y a diferencia de la porción 5a tiene un pH más alto (6) y no contiene ácido siálico. Es sintetizada como una proenzima inactiva para después ser dividida en el osteoclasto, la principal actividad de TRAP es degradar la osteopontina, una proteína que se adhiere a las integrinas en el osteoclasto y promueve la adhesión al sitio de resorción, cuando la adhesión se ve afectada, TRAP puede inducir la migración celular. Por esto se cree que TRAP refleja el conteo de la población de osteoclastos. Además, al ser un marcador con una especificidad exclusiva de los osteoclastos y con una variabilidad baja en sus resultados al momento de su medición, se perfila como un marcador prometedor en el diagnóstico de enfermedades óseas relacionadas con el desequilibrio del remodelado óseo, esto sugiere que este marcador puede indicar una supresión anormal del proceso de remodelado óseo lo que se podría traducir como una posible predicción de osteonecrosis (4, 29).

Marcadores	Nombre de la prueba	Tipos de prueba	Rangos de la prueba	Rangos "normales"	Tipo de muestra	Referencia
ALP	Quidel MicroVue	ELISA manual	2-140 U/L	Premenopausia (11,6-29,6) U/L	Suero	(40)
				Postmenopausia (14,2-42,7) U/L		
				Masculino (15,0-41,3) U/L		
Osteocalcina	N-MID Osteocalcin	Sándwich ELISA	0,5-100 ng/mL	Premenopausia (8,4-33,9) ng/mL	Suero	(41)
				Postmenopausia (12,8-55,0) ng/mL		
				Masculino (9,6-40,8)		
P1NP	UniQ P1NP	Radioinmunoensayo	5-250 µg/L	Premenopausia (19-83) µg/L	Suero	(42)
				Postmenopausia (19-96) µg/L		
				Masculino (22-87) µg/L		
CTX	Serum CrossLaps (CTX-1)	ELISA manual	-	Premenopausia (0,112-0,738) ng/mL	Suero	(43)
				Postmenopausia (0,142-1,351) ng/mL		
				Masculino (0,115-0,748) ng/mL		
TRACP5b	IDS-iSYS TRACP 5b	Inmunoensayo enzimático automatizado	0,9-14 U/L	Premenopausia (1,2-4,8) U/L	Suero	(44)
				Postmenopausia (1,1-6,9) U/L		
				Masculino (1,4-6,1) U/L		

Tabla 3: Diferentes pruebas de laboratorio para la medición de los biomarcadores de recambio óseo. Tabla tomada y modificada de (4) con información de (40-44)

4.5 Telopéptido N (NTX) y telopéptido C (CTX)

Hay un entrecruzamiento entre moléculas adyacentes de colágeno durante la formación del procolágeno tipo 1, el entrecruzamiento es entre la piridinolina y la deoxipiridinolina y 2 cadenas de la región telopeptídica, que es la porción final de la molécula de colágeno donde encontramos al telopéptido C y al telopéptido N. Cuando se forman las moléculas de CTX y NTX están dispuestas en una secuencia lineal de aminoácidos y regularmente con una configuración alfa, sin embargo, al cabo de unos meses el CTX sufre una isomerización beta, proceso que no ocurre en NTX. Durante el proceso de resorción ósea cuando el colágeno tipo 1 es digerido por enzimas como la Catepsina K se liberan el NTX y CTX y son medibles tanto en orina como en el plasma. La forma alfa refleja colágeno sintetizado recientemente, mientras que la beta refleja colágeno más maduro, mismo que podemos encontrar en adultos sanos o en enfermedades como la osteoporosis (4).

Telopéptido CTX; Desde el 2007 se ha publicado acerca de la efectividad de la prueba del telopéptido C terminal, como predictor para determinar el riesgo para un paciente de desarrollar Osteonecrosis de Maxilares Asociada a Bifosfonatos (ONMAB), relacionado con procedimientos dentales invasivos que involucrarán hueso. Desde entonces se ha levantado controversia ya que se ha debatido su validez y efectividad con respecto a los resultados finales. (31) El marcador CTX es el más empleado para la evaluación de riesgo de la ONMAB es el que corresponde a la medición en suero, a pesar de que es un tema controvertido se toma en consideración como el principal marcador resorptivo para tener en cuenta, sobre todo previo a la realización de un tratamiento dental invasivo (30).

Según Marx et.al. y por el riesgo que él reportó entre los niveles séricos de s-CTX y la incidencia de osteonecrosis, propuso una categorización del riesgo en tres niveles de acuerdo con los resultados de la prueba;

- Nivel de riesgo bajo: >150 pg/mL

- Nivel de riesgo moderado: Entre 100 y 150 pg/mL
- Nivel de riesgo alto: <100 pg/mL

Ha sido utilizado ampliamente incluso como un análisis de rutina previo a un tratamiento dental invasivo en pacientes consumidores de bifosfonatos (23, 31).

Pese a esto no se ha podido reafirmar como un marcador predictivo para el desarrollo de ONMAM (Osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos), varios estudios coinciden que, aunque se propuso como un estudio predictivo por Marx en el 2007, la población estudiada fue muy reducida y en estudios más recientes, aunque sí se ha observado disminución del marcador durante terapia con antirresortivos, es un marcador que presenta mucha variación de datos y la disminución no se considera significativa. Aunado a esto, se han reportado casos de pacientes que habiendo tenido una medición superior a la establecida como “riesgo bajo” han desarrollado osteonecrosis y pacientes aun teniendo un nivel de riesgo alto o moderado, no han desarrollado osteonecrosis, es decir, no se tienen aún pruebas contundentes para establecer este marcador como un auxiliar de diagnóstico (23, 29-32, 34-39).

La medición de distintos marcadores óseos ha sido muy controvertida durante los últimos años la mayor parte de estudios clínicos realizados sugieren los siguientes marcadores para tener en consideración: la osteocalcina, el telopéptido CTX, PTH, fosfatasa alcalina ósea, TSH, entre otros. Uno de los principales inconvenientes con los estudios clínicos es su alto costo y en ocasiones la limitación en la población de estudio que suele ser reducida, pero se revisarán algunos artículos que sugieren la relevancia del estudio de los diferentes marcadores no sin antes destacar que los diversos estudios clasifican los marcadores en dos poblaciones, los marcadores presentes durante la resorción ósea y los presentes durante el depósito de hueso nuevo (29,30).

Es importante tener en cuenta que la incidencia de osteonecrosis maxilar asociada al consumo de medicamentos es mayor en pacientes con cáncer o alguna enfermedad ósea maligna ya que la administración del medicamento suele ser de mayor dosis, con un menor intervalo de tiempo entre aplicaciones y sobre todo difiere en la vía de administración, aunque con la introducción de la vía intravenosa para el tratamiento de la osteoporosis, puede inducir un mayor riesgo también (31). Es preferible la medición en el suero a la orina debido a que tienen menos variabilidad a comparación de las mediciones por la orina (30).

5. Evaluación de Riesgo

Los pacientes con historia de bifosfonatos intravenosos tienen un riesgo a desarrollar una osteonecrosis de 0.88% a 1.15 %. Este valor se incrementa después de una extracción dental de 6.7 % a 9.1%. En pacientes expuestos a bifosfonatos orales el porcentaje es de 0.01% a 0.04% con un incremento de 0.09% a 0.34 % después de una extracción dental. Además, se estima que para los bifosfonatos orales el riesgo de provocar ONMAB entre el primer y tercer año es bajo y para los intravenosos serán los primeros meses (34).

Si bien es cierto, el riesgo a padecer ONMAM es baja, sobre todo si el consumo de bifosfonatos es vía oral, es el efecto adverso más importante y con el que se debe ser más cuidadosos. Hay varios factores de riesgo que debemos tener en cuenta al momento de realizar algún procedimiento invasivo, el ecosistema oral puede mantener un equilibrio sano aún con la presencia de antirresortivos, sin embargo, la presencia de alguna enfermedad dental, como abscesos, caries y enfermedad periodontal rompen este equilibrio y los cambios inflamatorios se extienden hacia el hueso alveolar. La inhibición de los osteoclastos impide la resorción ósea y el hueso alveolar queda expuesto a un medio infeccioso, por esto la incidencia de osteonecrosis aumenta significativamente después de una extracción dental o algún procedimiento endo-periodontal invasivo (28).

Algunos otros factores de riesgo que debemos tener en cuenta es el estado de salud del paciente, es decir, el motivo por el cuál consume la terapia antirresortiva, ya que como se ha mencionado anteriormente, los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo para desarrollar osteonecrosis, sobre todo si hay presencia de algún proceso infeccioso aumentando el riesgo considerablemente en un rango del 0.7% al 6.7%. (24,28).

Debemos tener en cuenta también factores como el tabaquismo, las comorbilidades del paciente como diabetes o artritis reumatoide (consumo de glucocorticoides), si el paciente está bajo algún otro esquema de

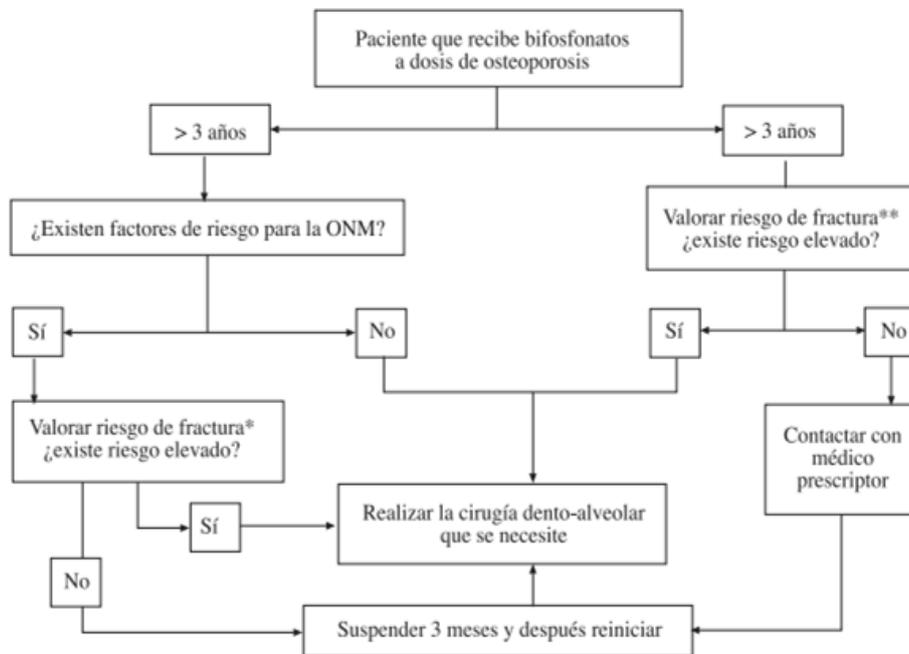
medicamentos, la zona anatómica y también se puede evaluar la relación entre el consumo de antirresortivos a través del tiempo, por ejemplo, se han hecho investigaciones donde podrían tener mayor riesgo los pacientes que han consumido antirresortivos por más de 4 años a los que tienen menos de 3 años de tratamiento (24,35).

Estos factores son de ayuda para el clínico al momento de establecer un diagnóstico y plan de tratamiento, y algunas recomendaciones para la atención de pacientes en terapia con antirresortivos son las siguientes:

- Si el paciente no ha iniciado el tratamiento con antirresortivos, realizar los procedimientos invasivos de dos a tres meses previo al inicio de este.
- Si el paciente inicia terapia con antirresortivos y no hay presencia de lesiones o sitios de infección, hacer hincapié en la higiene oral durante todo el tratamiento con antirresortivos.
- Si el paciente tiene menos de 2 años que inició la terapia con antirresortivos, pueden realizarse los procedimientos extremando las precauciones, sin embargo, si la terapia excede los 4 años y el paciente presenta múltiples factores de riesgo, si es posible se recomienda la suspensión de la terapia durante 3 meses y la reanudación de esta hasta que los procesos de cicatrización hayan finalizado.
- Al momento de realizar algún tratamiento invasivo ayudarse con enjuagues de clorhexidina al 0.12% para ayudar con la desinfección.
- De ser posible evitar las extracciones dentales e intentar resolver los procesos infecciosos con antibioterapia y procedimientos menos invasivos como tratamiento de conductos.

- Si se realiza una extracción mantener en observación, tanto clínica como radiográfica al paciente hasta que la cicatrización haya terminado.
- Se debe tener precaución al momento de realizar cualquier procedimiento de no lastimar los tejidos blandos.
- Si se pretende realizar una cirugía, elevar un colgajo mucoperióstico con alisado de bordes y espículas óseas y el cierre de la herida con sutura.
- Si el clínico lo considera necesario se puede evaluar la opción de profilaxis antibiótica previo a la cirugía y continuar con antibioterapia en el postquirúrgico.
- Evitar prótesis removibles en la medida de lo posible, posterior a una cirugía.

Estas son algunas recomendaciones, sin embargo, el criterio del clínico es fundamental para establecer un buen diagnóstico tanto de las lesiones presentes como también del riesgo que podría tener el paciente de ser necesario un procedimiento más complejo (18,21,24,26,28,35) (Fig. 8).



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

Fig. 8: Guía terapéutica para la atención de pacientes consumidores de bifosfonatos de acuerdo con su tiempo de uso. Esquema tomado de (18)

6. Discusión

Uno de los principales retos al momento de ofrecer una consulta odontológica es el correcto diagnóstico y la elaboración de un plan de tratamiento adecuado. Aunque la osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos no sea una enfermedad con una incidencia alta, debemos saber que existe y es un problema latente en la consulta odontológica debido al grupo poblacional al que afecta y sabiendo que en México la osteoporosis se ha convertido en una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en la última década, es muy probable que a nuestro consultorio lleguen pacientes con esta enfermedad y la gran mayoría de estos probablemente en tratamiento con bifosfonatos.

Marx et al han propuesto el siguiente mecanismo para ONM: debido a que los maxilares tienen un mayor suministro de sangre que otros huesos, y una alta tasa de recambio óseo relacionada tanto con su actividad diaria como con la presión por la encía y los dientes (que exige la remodelación ósea diaria alrededor del ligamento periodontal), los bifosfonatos tienden a concentrarse mayormente en las mandíbulas. Esto aunado a enfermedades y tratamientos dentales invasivos crónicos y la fina mucosa que cubre el hueso, esto podría provocar que la osteonecrosis se manifieste exclusivamente en los maxilares; es decir, el hueso expuesto en los maxilares es el resultado directo de la acción de los bifosfonatos en la remodelación y reposición diaria del hueso. Una debilidad de este mecanismo es que no explica por qué los bifosfonatos tienen predilección por causar ONM, mientras que los corticosteroides por sí solos predisponen a la osteonecrosis de la cabeza femoral pero no la osteonecrosis de los maxilares (45).

En 9 estudios controlados no revelaron diferencia significativa en los valores medios de s-CTX entre pacientes con osteonecrosis y participantes de control (diferencia de medias, 31,417; intervalo de confianza (IC) del 95 %, 91,560 a 28,726; P $\frac{1}{4}$ 0,306). Un segundo metanálisis con 4 estudios no mostró diferencias significativas en el riesgo de tener un valor de s-CTX por

debajo de 150 picogramos por mililitro para pacientes con ONMAB en comparación con participantes de control.

Como se revisó a lo largo de la investigación, hay múltiples biomarcadores que se han propuesto como predictores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis, sin embargo, la evidencia existente muestra variaciones importantes en los resultados reportados para predecir con seguridad la aparición de osteonecrosis de los maxilares. Dentro de las principales variaciones que observamos, se encuentran: la metodología empleada, tamaño de la muestra insuficiente y resultados que en algunos casos reportan en una predicción de riesgo elevada con los biomarcadores y otros en los que resulta lo contrario, además la posibilidad de sesgo. En este sentido, el biomarcador más mencionado en la literatura es el telopéptido CTX, sin embargo y de acuerdo con lo reportado en la literatura, la evidencia consultada no es suficiente para establecerlo como un marcador predictivo de riesgo por la variabilidad en los resultados de su medición y los niveles registrados y el desarrollo de osteonecrosis. Sin duda se requieren más estudios para poder establecer algún biomarcador como valor predictivo de riesgo de esta condición, no obstante, CTX sigue siendo un marcador muy importante para resorción ósea en pacientes con osteoporosis.

En este sentido, se ha podido establecer que múltiples variables pueden afectar la medición de s-CTX, incluida la edad, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la ovulación, el sexo, el ejercicio, los ritmos circadianos, medicamentos como los corticosteroides, enfermedades como la diabetes y la variabilidad de las pruebas de laboratorio (36).

Jin-Woo Kim et.al. en su estudio del año 2015, reporta la importancia de establecer marcadores óseos no sólo para establecer el riesgo de osteonecrosis, sino también para establecer el diagnóstico de la enfermedad ya que recordemos sigue teniendo una fisiopatología un tanto incierta. Se establece que la medición de s-TRACP 5b y de la relación RANKL/OPG, donde si bien es cierto que el estudio fue realizado en

animales, no podemos dejar de analizar los resultados del estudio que establece a s-TRACP 5b como un marcador prometedor para la evaluación de la enfermedad, siendo el TRACP 5b un reflejo de la población de osteoclastos más que un medidor de la actividad del mismo osteoclasto, nos permite deducir que las concentraciones bajas de este marcador indican una supresión anormal del remodelado óseo. Mientras que de igual manera la relación de RANKL/OPG también podría tener un valor predictivo, sin embargo, debido a su baja especificidad por hueso y aunque sí hubo una disminución importante entre el grupo control y los grupos de estudio, harían falta más estudios clínicos para atreverse a decir que la medición de estos marcadores tienen aplicación clínica en la predicción de riesgo (29).

El valor de la hormona PTH puede tener también relevancia clínica, ya que los valores elevados de esta hormona sugieren una excesiva supresión en el proceso de remodelado óseo al igual que un déficit de vitamina D podrían representar un valor predictivo o un valor para el diagnóstico de la enfermedad cuando aún no se tienen evidencias clínicas (32).

Para la evaluación de cada uno de estos biomarcadores se realizaron estudios clínicos donde la población principal fueron mujeres postmenopáusicas, algunas con osteoporosis, algunas con cáncer y de rango de edad variable pero nunca por debajo de los 45 años. En los estudios se sugiere que en realidad la edad no tiene ninguna correlación ni influencia en los niveles séricos de los marcadores, sin embargo, enfermedades como el cáncer sí pueden tener una incidencia en los niveles séricos. Hay que resaltar que la mayor parte de estudios clínicos utilizan al zoledronato intravenoso y al alendronato vía oral ya que son de los bifosfonatos más potentes y usados para el tratamiento de enfermedades óseas. Los tiempos de evaluación también varían, por lo general se hacían revisiones periódicas de los pacientes, desde 3 meses antes de iniciar la terapia con bifosfonatos, si es que esta se hacía en pacientes nuevos, y se les mantenía bajo observación durante varios meses. También el tiempo

de administración del fármaco fue variable variando de 1-10 años el tiempo de consumo de bifosfonatos por parte de los pacientes, más adelante en el apartado de evaluación de riesgo se hablará sobre cómo puede afectar el tiempo de consumo al momento de establecerlo como parámetro de riesgo (29-32).

Por otra parte, y no obstante que hay esfuerzo de los investigadores por esclarecer la enfermedad, tampoco se ha logrado definir con total claridad la fisiopatología de la osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos, entonces considero que previo a intentar establecer un marcador predictivo de riesgo, debería definirse con claridad su fisiopatología para así poder tener un protocolo más claro en la atención de pacientes en terapia con bifosfonatos. Además, los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad son múltiples, es decir, cada vez se conocen y se proponen más factores de riesgo que se suman para el desarrollo de la enfermedad, y no únicamente el consumo de medicamentos que alteren el proceso de recambio óseo, lo cual vuelve muy complicada la implementación de estudios clínicos que tengan un cuidado riguroso de todas las variables que se pueden presentar en la población a estudiar para el desarrollo de osteonecrosis.

Conclusiones

De acuerdo con la información de la literatura consultada en el presente trabajo, podemos concluir que la mejor evaluación de riesgo es la que el clínico puede realizar en cada paciente con su valoración e historia clínica, no podemos olvidar que cada paciente es diferente y es nuestra labor dar una atención personalizada para cada condición particular. Podemos decir también que el empleo de los biomarcadores estudiados, aunque proporcionan información muy importante sobre el estado de remodelación del hueso, no representan un criterio determinante para predecir el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares. Sin embargo, como clínicos lo que corresponde es reducir al mínimo el riesgo e informar al paciente en todo momento de los procedimientos a realizar y las consecuencias que estos podrían traer. Entonces de ser requerido habrá que realizar interconsulta con el médico tratante y seguir los protocolos que se tienen sobre la atención de estos pacientes con la finalidad de evitar en lo posible que se desarrolle esta condición.

Referencias

1. Cristóbal M, Jovita M, Betlem M, Pau M. Fisiología Médica; Del razonamiento fisiológico al razonamiento clínico España : Médica Panamericana ; 2018.
2. Caeiro J, Robleda S, Vaquero E, Roca L, Blanco M. Factores Determinantes de la Resistencia Ósea. Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas. 2005; 14(4): p. 67-74. Acceso 9 de Octubre de 2023. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1132-8460\(05\)72686-6](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(05)72686-6)
3. Florencio-Silva R, Sasso G, Sasso-Cerri E, Simoes J, Cerri P. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. BioMed Research International. 2015; 0(0): p. 1-17 Acceso 9 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/421746>
4. Marian S, Taniane V, Fatma G, Syazrah S, Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical. Endocrine Reviews. 2023; 0(44): p. 417-473. Acceso 9 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac031>
5. Instituto Nacional del Cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. [Online] Acceso 9 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/biomarcador>.
6. Tobeiha M, Moghadasian M, Amin N, Jafarnejad S. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in. BioMed Research International. 2020; 0(0): p. 1- 11. Acceso 9 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/6910312>
7. Takegahara N, Kim H, Choi Y. RANKL Biology. BONE. 2022; 159(0). Acceso 9 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116353>
8. Raggatt L, Partridge N. Cellular and Molecular Mechanisms. The Journal of Biological Chemistry. 2010; 285(33): p. 25103–25108. Acceso 10 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.R109.041087>
9. Omi M, Mishina Y. Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling. Special Issue: Tooth & Periodontal Tissue Development & Regeneration. 2022; 60(8). Acceso 10 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/dvg.23490>

10. Escobar-Gómez F, Jodar EHF. Receptor Wnt: Fisiología, fisiopatología y potenciales nuevas dianas terapéuticas. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 2009; 18(2). Acceso 12 de Octubre de 2023. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1132-8460\(09\)72053-7](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(09)72053-7)
11. Hernández-Gil I, Alobera M, Pingarrón M, Blanco L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. *Histología y fisiología del tejido óseo. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2006; 11(1). Acceso 12 de Octubre de 2023. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1698-69462006000100011&script=sci_arttext&lng=en
12. Cremers S, Drake M, Ebetino H, Bilezikian J, Russell G. Pharmacology of bisphosphonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019; 85(6): p. 1052-1062. Acceso 12 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>
13. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R, Henderson G. Rang y Dale Farmacología. Séptima ed. España: Elsevier Health Science; 2012. Acceso 15 de Octubre de 2023. Disponible en:
14. Russell G. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*. 2011; 49(1): p. 2-19. Acceso 15 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>
15. Russell G, Watts B, Ebetino H, Roger J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities. *Osteoporosis International*. 2008; 19(6): p. 733-759. Acceso 15 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0540-8>
16. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: A review of clinical and therapeutical implications. *Clinical Biochemistry*. 2007; 40(9-10): p. 575-584. Acceso 15 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.03.016>
17. Vidal M, Medina C, Torres L. Seguridad de los bifosfonatos. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2011; 18(1). Acceso 15 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v18n1/revision2.pdf>
18. Rajchenberg J, Fernández D. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos y su relación con la terapéutica endodóntica: Una revisión. *Acta Odontológica Venezolana*. 2021; 59(1): p. 0-0. Acceso 15 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2021/1/art-7/>
19. Fernández N, Fresco R, Urizar JM. Bisfosfonatos y Patología Oral I. Aspectos generales y preventivos. *Medicina Oral, Patología Oral y*

Cirugía Bucal. 2006; 11(5): p. 0-0. Acceso 15 de Octubre de 2023. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000500002

20. Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. Odontoestomatología. 2013; 15(21): p. 0-0. Acceso 15 de Octubre de 2023. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392013000100006#5a

21. Fernández E, Padilla P, Reyes C, Lisboa D. Osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: conceptos teóricos y prácticos actuales para el odontólogo general. Odontología Vital. 2018; 29: p. 19-32. Acceso 16 de Octubre de 2023. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-07752018000200019#B32

22. Leonardi N, Gilligan G, Piemonta E, Panico R. Alternativas terapéuticas de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos (ONMAM): reportes de. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba. 2022; 79(4): p. 379-382. Acceso 16 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n4.37289>

23. Awad M, Sun C, Jernigan J, Elsalanty M. Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy Systematic review and meta-analysis. Journal of American Dental Association. 2019; 150(8): p. 664-675. Acceso 3 de Noviembre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.03.006>

24. Ruggiero S, Dodson T, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2014; 72(10): p. 1938-1956. Acceso 16 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>

25. Ibieta-Zarco B, Mohar-Betancourt A, Medina F, Alanís A, Noverón N. Los bifosfonatos a través de la historia. Journal of Cancerology. 2018; 5(0): p. 49-57. Acceso 17 de Octubre de 2023. Disponible en: http://www.journalofcancerology.com/pdf/jcancer_2018_02_049-057.pdf

26. Bejar C, Cedillo V. Protocolo clínico de pacientes con historia de uso de bifosfonatos. Revista ADM. 2017; 74(5): p. 252-260. Acceso 17 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=75486>

27. Junquera L, Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2008; 30(3): p. 145-156. Acceso 20 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/maxi/v30n3/especial.pdf>
28. Ruggiero S, Tetradis S, Allen M. Pathophysiology of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—A Minireview. *JBMR PLUS*. 2023; 7(8): p. 1-12. Acceso 20 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10785>
29. Kim Woo J, Cha HI, Kim SJ, Kim M. Biomarkers for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2016; 18(2): p. 281-291. Acceso 20 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cid.12297>
30. Kwon YD, Ohe J, Kim D, Chung D, Park Y. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clinical Oral Implants Research*. 2011; 22(1): p. 100-105. Acceso 24 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01965.x>
31. Peisker A, Raschke G, Fahmy M, Guentsch A, Roshanghias K, König K, et al. Cross-Sectional Study of four Serological Bone Turnover Markers for the Risk Assessment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2018; 29(2): p. 137-140. Acceso 24 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004224>
32. Demicran S, Isler S. Changes in Serological Bone Turnover Markers in Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws: A Case Control Study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2020; 23(2): p. 154-158. Acceso 3 de Noviembre de 2023. Disponible en: https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_374_19
33. Ventura E, Biosca C, Bayés B, Holgado S, Lauzurica R, Corominas A. Utilidad del propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) como marcador de remodelado óseo en el paciente sometido a trasplante renal. *Revista del Laboratorio Clínico*. 2009; 2(2): p. 80-86. Acceso 20 de Octubre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2008.11.005>
34. Lorz P, Varela R. La prueba CTX como evaluador de riesgo en el diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares inducida por

el uso de bifosfonatos. International Journal of Dental Sciences. 2015; 17(1): p. 41-51. Acceso 3 de Noviembre de 2023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.22044>

35. Bugueno J, Migliorati C. Subject: The use of serum C-terminal telopeptide cross-link of type 1 collagen (CTX) testing in predicting risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ). AAOM clinical practice statement. 2017; 124(4): p. 367-368. Acceso 3 de Noviembre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.07.011>

36. Enciso R, Keaton J, Saleh N, Ahmadih A, Clark G, Sedghizadeh P. Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw A systematic review and meta-analysis. Journal of American Dental Association. 2016; 147(7): p. 551-560. Acceso 3 de Noviembre de 2023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2016.02.011>

37. Fleisher K, Welch G, Kottal S, Craig R, Saxena D, Glickman R. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. 2010; 110(4): p. 509-516. Acceso 3 de Noviembre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.04.023>

38. Koth V, Figueireido M, Salum F, Cherubini K. Interrelationship of clinical, radiographic and haematological features in patients under bisphosphonate therapy. Dentomaxillofacial Radiology. 2017; 46(4): p. 0-0. Acceso 3 de Noviembre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1259/dmfr.20160260>

39. Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter , Christian. Correlation Between Serum C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen and Staging of Oral Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2009; 67(12): p. 2644-2648. Acceso 3 de Noviembre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.04.067>

40. Immuno Diagnostic Systems. rz-biotech. [Online].; 2008. Acceso 15 de Noviembre de 2023. Disponible en: <http://www.rz-biotech.com/en/UpFiles/Article/2015/5/19/2015051955224517.pdf>.

41. Products, BioVendor Research and Diagnostic. BioVendor. [Online].; 2015. Acceso 15 de Noviembre de 2023. Disponible en: https://www.biovendor.com/file/9943/AC-11F1_AC-11PL-A%20v5%20-%20N-Mid%20Osteocalcin%20ELISA.pdf?version=202010212310.

42. Products, BioVendor Research and Diagnostic. BioVendor. [Online].; 2016. Acceso 15 de Noviembre de 2023. Disponible en: [https://www.biovendor.com/file/10140/AC-02F1_AC-02PL-A%20v07%20-%20Serum%20CrossLaps%20\(CTX-I\)%20ELISA.pdf](https://www.biovendor.com/file/10140/AC-02F1_AC-02PL-A%20v07%20-%20Serum%20CrossLaps%20(CTX-I)%20ELISA.pdf).
43. Oy, Orion Diagnostica. Oxford Biosystems. [Online].; 2017. Acceso 15 de Noviembre de 2023. Disponible en: https://www.oxfordbiosystems.com/Portals/0/PDF/Clinical%20and%20point%20of%20Care/Orion%20bone_and_tissue_markers.pdf?ver=2017-09-05-164523-217.
44. Immuno Diagnostic Systems. Abacusdx. [Online].; 2019. Acceso 15 de Noviembre de 2023. Disponible en: https://www.abacusdx.com/media/IDS_Flyer_TRAcP-5b%20BoneTRAP_2019.pdf.
45. Lehrer SF, Montazem AH, Ramanathan L, Pessin MS, Pfail J, Stock RG, et al. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws, Bone Markers, and a Hypothesized Candidate Gene. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009 ;67(1) p.159–61. Acceso 29 de Noviembre 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.09.015>