



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**  
**MÁSTER UNIVERSITARIO DE ORTODONCIA Y ORTOPEDIA**  
**DENTOFACIAL**

**PREDICTIBILIDAD DEL RIESGO DE**  
**OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES**  
**ASOCIADA A BIFOSFONATOS ORALES:**  
**Serum CTX y Radiografía Periapical**

**Yolanda Sánchez Antuña**

**Trabajo Fin de Máster**  
**Curso 2013/2014**



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**  
**MÁSTER UNIVERSITARIO DE ORTODONCIA Y ORTOPEDIA**  
**DENTOFACIAL**

**PREDICTIBILIDAD DEL RIESGO DE**  
**OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES**  
**ASOCIADA A BIFOSFONATOS ORALES:**  
**Serum CTX y Radiografía Periapical**

**Trabajo Fin de Máster**

**Yolanda Sánchez Antuña**

**Tutor: Dr. Félix de Carlos**



**FÉLIX DE CARLOS VILAFRANCA**, Doctor en Medicina y Cirugía

**CERTIFICO:**

Que el trabajo titulado “PREDICTIBILIDAD DEL RIESGO DE OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A BIFOSFONATOS ORALES: SERUM CTX Y RADIOGRAFÍA PERIAPICAL” presentado por **Dña. Yolanda Sánchez Antuña**, ha sido realizado bajo mi dirección y cumple los requisitos para ser presentado como Trabajo de Fin de Máster en Ortodoncia y Ortopedia Dento-Facial.

En Oviedo, a 4 de Mayo de 2014

## RESUMEN

**Objetivo:** Los objetivos de este estudio retrospectivo son: 1) Investigar los niveles del serum C-terminal telopeptide (CTX) de nuestra muestra. 2) Determinar si hay una relación directa entre la dosis total y tiempo de administración del Bifosfonato (BFF), el peso del paciente y los valores de serum CTX. 3) Determinar si las radiografías periapicales son más específicas que el serum CTX para predecir el desarrollo de una Osteonecrosis de los Maxilares (ONM).

**Material y Métodos:** El estudio incluyó 32 pacientes que precisaron realizar al menos una extracción dental y que estaban en tratamiento con BFF orales, vistos en una Unidad de Salud Bucodental entre Mayo de 2008 y Diciembre de 2013. Los valores de serum CTX fueron investigados. La dosis total y el tiempo de administración del BFF, así como el peso del paciente fueron evaluados comparándolos con los valores de serum CTX. Los datos obtenidos relacionados con la tabla de predicción de riesgo de ONM de Marx y cols. en 2007.

**Resultados:** 32 pacientes en tratamiento con BFF orales (Alendronato 28.1%, Ibandronato 9.4%, Risedronato 62,5%), con un tiempo medio de tratamiento con BFF oral de 46 meses, 100% no aparece ONM. El valor medio de CTX es de 210pg/ml (riesgo bajo de Osteonecrosis Maxilar). Cabe destacar que en el caso del Ibandronato presentó unos niveles medios de CTX = 40pg/ml.

**Conclusión:** Se demuestra que los niveles de CTX en pacientes sin ONM son altos (por encima de 150pg/ml) y se corresponde con los valores de referencia propuestos por Marx<sup>15</sup>, pero no lo considero un marcador predictivo porque en el 43,7% de nuestra muestra el riesgo de padecer una ONM era alto-moderado y en ningún caso se estableció una ONM. No se encontraron diferencias significativas entre los valores de CTX, la dosis y el tiempo de administración.

## ABSTRACT

**Purpose:** The objective of this retrospective study was: 1) to investigate the serum C-terminal telopeptide (CTX) values in our patients 2) to determine whether there is a relationship between the total bisphosphonate (BP) dose and time administered, body weight and the variations in serum CTX concentration. 3) to determine if the periapical radiographic are more specific than serum CTX to predict the development of osteonecrosis of the jaw (BRONJ).

**Patients and Methods:** The study included 32 patients requiring tooth extraction and treated with oral BPs, seen in an Oral Surgery Unit between May 2008 and December 2013. The serum CTX values were investigated. The total drug dosage and time administered, and the total dose per kilogram body weight were evaluated for comparison with serum CTX. The data obtained were correlated to the osteonecrosis risk table developed by Marx<sup>15</sup> et al. in 2007. Periapical radiographics were evaluated only for 10 patients.

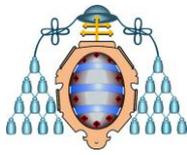
**Results:** 32 patients treated with BPs orals (Alendronate 28.1%, Ibandronate 9.4%, Risedronate 62.5%). The mean duration of BP therapy was 46 month, 100% not developed ONM. El mean value of CTX was 210pg/ml. Include the Ibandronate was mean value of CTX = 40pg/ml (high risk of ONM).

**Conclusions:** The data suggest that the mean value of CTX in patients without ONM was  $\geq 150$ pg/ml (low risk of ONM) and corresponds to the reference values given by Marx<sup>15</sup>, but I do not consider a predictive marker because in the 43.7% of our sample the risk of ONJ was high-moderate and in no case was established ONJ. Also, I not found significant differences between the values of CTX, the dose and time of administration were found.

# Índice

1. Introducción.....	Pág.1.
2. Hipótesis y Objetivos.....	Pág.3.
3. Revisión Bibliografía.....	Pág.5.
a. Historia y Descripción de los Bifosfonatos.....	Pág.6.
b. Historia y Definición de Osteonecrosis de los Maxilares.....	Pág.12.
4. Material y Método.....	Pág.20.
5. Resultados.....	Pág.23.
6. Discusión.....	Pág.29.
7. Conclusión.....	Pág.33.
8. Revisión Bibliográfica.....	Pág.36.

# **1.INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años ha habido un gran aumento de información sobre los Bifosfonatos (BFF), debido a la aparición de una nueva complicación asociada con su empleo, la Osteonecrosis de los maxilares (ONM).

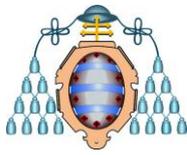
La ONM es relativamente frecuente en pacientes en tratamiento con BFF intravenosos que padezcan mieloma múltiple o metástasis ósea, pero también puede aparecer en pacientes en tratamiento con BFF orales principalmente empleados en el tratamiento de la osteoporosis. La incidencia exacta de ONM asociada a BFF es desconocida pero se estima que es 1-10% en BFF intravenosos<sup>1</sup> y del 1/10.000-1/100.000 casos-año<sup>1</sup> en BFF orales.

La ONM puede aparecer de forma espontánea o secundaria a procedimientos dentales quirúrgicos o conservadores (exodoncia, implantes, cirugía periodontal, endodoncia, etc.).

Por este motivo, todos los esfuerzos se están centrando en la prevención de esta patología, haciendo especial hincapié en la historia clínica para poder detectar al paciente de riesgo, pero también está siendo objeto de investigación la necesidad de encontrar una prueba diagnóstica que nos sirva para poder pronosticar el posible desarrollo de una ONM asociada a BFF antes de someter al paciente a un tratamiento dental.

En la actualidad, se han propuesto diversos métodos predictivos desde una simple radiografía periapical hasta técnicas más avanzadas como por ejemplo la detección del marcador sérico C-Terminal Crosslinking Telopeptide de colágeno tipo I (serum CTX) o la interleukina 6 en saliva y plasma, hormona paratiroidea.

## **2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

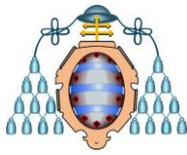


## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de trabajo se basa en las dudas que hay hoy en día con respecto a la predictibilidad que tiene el marcador sérico CTX en la aparición o no de una ONM. Por todo ello y para poder responder a esta duda, se definen los siguientes objetivos:

- **Objetivo Principal:**
  - Valorar si realmente el marcador sérico CTX nos puede ayudar a predecir una ONM antes de someter al paciente a un tratamiento dental.
  
- **Objetivo Secundario:**
  - Valorar los niveles del marcador sérico CTX de nuestra muestra y su relación con la posibilidad de desarrollar una ONM siguiendo los valores de referencia de Marx<sup>15</sup>.
  - Determinar realmente si el serum CTX puede ser empleado para predecir una ONM.
  - Valorar la relación existente entre la dosis total de BFF oral administrada, el tiempo de administración, el peso del paciente y la variación en los resultados del marcador sérico CTX.
  - Valorar la eficacia de las radiografías periapicales en la predicción de una ONM versus marcador sérico CTX.

### **3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**



## 2.1 HISTORIA Y DESCRIPCIÓN DE LOS BIFOSFONATOS

Históricamente, los BFF se sintetizaron por primera vez en Alemania en 1865 e inicialmente se emplearon en la industria como inhibidores de la corrosión. Posteriormente, en la década de 1960, se empezaron a utilizar en medicina para la realización de la escintigrafía esquelética en asociación con tecnecio 99, y en odontología se incluyeron en pastas dentales como agentes antiplaca. Más tarde comenzaron las investigaciones que llevaron a las indicaciones actuales<sup>2</sup>.

Se caracterizan por ser un grupo de fármacos similares estructuralmente al pirofosfato inorgánico en el que el enlace P-O-P se sustituye por un enlace P-C-P más resistente a la hidrólisis enzimática de las fosfatasas alcalinas. Debido a su similitud presenta gran afinidad para unirse a la hidroxiapatita del hueso evitando su disolución (Fig.1).

Su estructura molecular muestra 3 dominios funcionales:

- 1) Dominio P-C-P: considerado el gancho de unión al compuesto mineral.
- 2) Cadena lateral OH: determinante de la unión a la hidroxiapatita.
- 3) Cadena R2: determinante de la potencia de unión al mineral óseo.

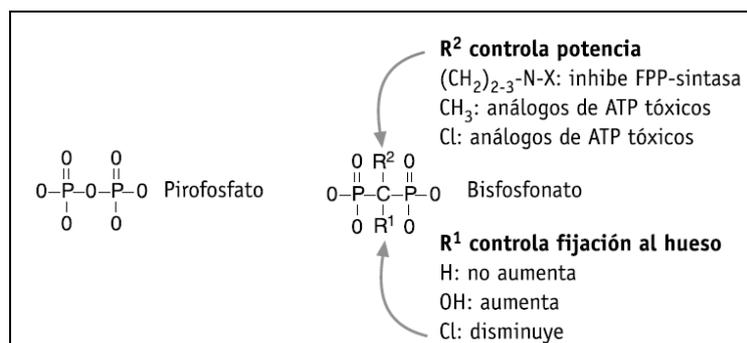
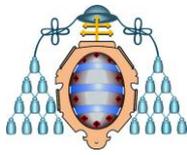


Figura 1. Estructura Molecular de los BFF.



Se clasifican en función de la cadena lateral unida al átomo de carbono, que les confiere la variación de la actividad biológica y de la distinta potencia antirresortiva.

1) **Nitrogenados**: inhiben las encimas de la vía del mevalonato, en concreto la farnesilpirofosfato-sintetasa, siendo los osteoclastos inducidos a la apoptosis. Son los **más potentes** (Fig.2).

2) **No nitrogenados**: son incorporados a los análogos no hidrolizables del ATP haciéndose citotóxicos y bloqueando la función del osteoclasto hasta su destrucción.

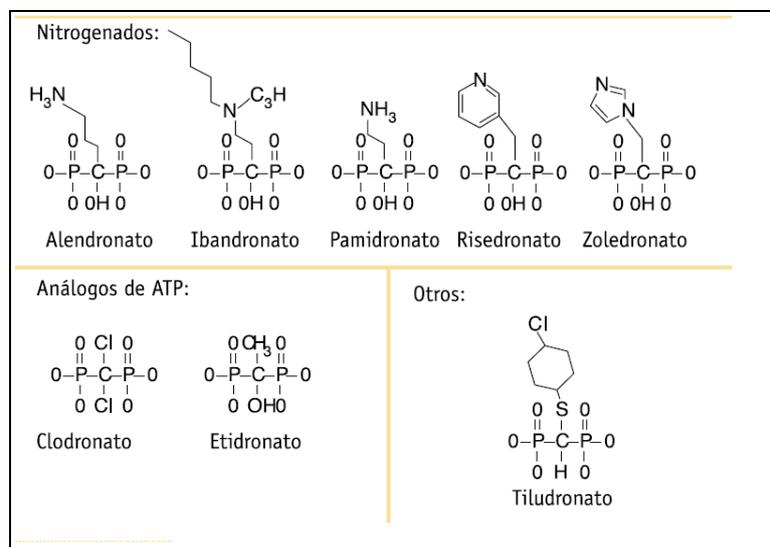
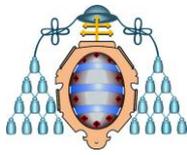


Figura 2. Clasificación de los Bifosfonatos.

Aunque el mecanismo de acción de los BFF no está completamente definido hoy en día, parece ser que la teoría principal apunta a que presentan un potente efecto inhibidor de la reabsorción ósea a través de los siguientes mecanismos de acción:

1) Tienen un efecto antiapoptótico directo sobre los osteoblastos independientemente de los estímulos proapoptóticos comunes, tanto in vitro como in vivo.



- 2) Limitan el desarrollo de osteoclastos a partir de células progenitoras así como el reclutamiento de osteoclastos maduros en el tejido óseo.
- 3) Promueven la apoptosis de osteoclastos maduros bloqueando proteínas reguladoras de la vía del mevalonato<sup>3</sup> (Fig.3).
- 4) Propiedades antiangiogénicas reduciendo el EGF (factor de crecimiento del endotelio) circulante<sup>4</sup>.

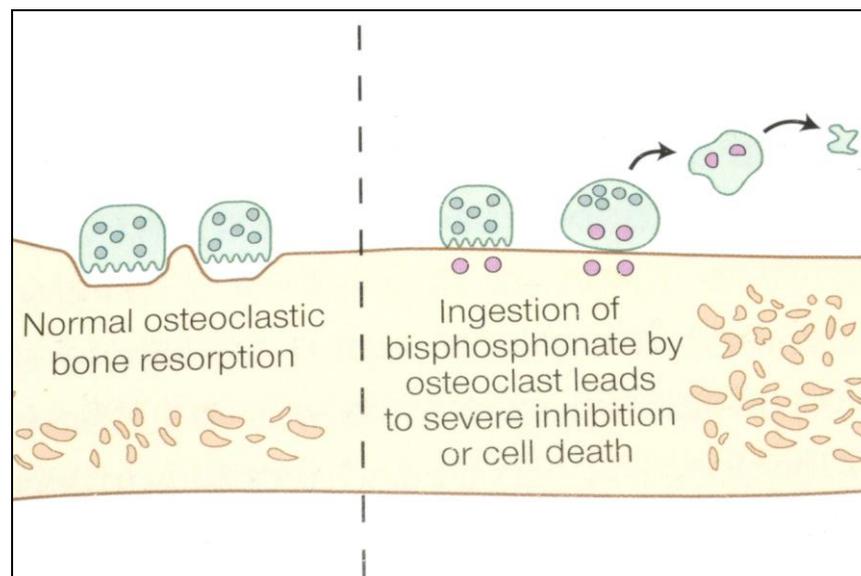
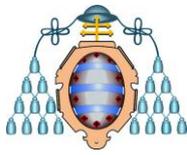


Figura 3. Apoptosis de los osteoclastos por la ingesta de BFF. Imagen tomada de <sup>5</sup>.

Farmacocinéticamente, los BFF presentan:

- 1) Mala absorción por vía oral, especialmente en presencia de alimentos. Su absorción intestinal es baja entre el 1-10%.
- 2) Unión a proteínas plasmáticas: 60-70%.



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3) Fijación selectiva al hueso: 20-50%. Al fijarse intensamente en el hueso, su acción biológica persiste mucho más tiempo que su presencia en plasma. La vida media en circulación sanguínea es corta (0,5 a 2 horas), todo lo contrario que su duración media en el hueso que puede llegar a ser de unos 10 años. La fijación al hueso difiere según la vía de administración y el tipo de BFF (Fig.4).

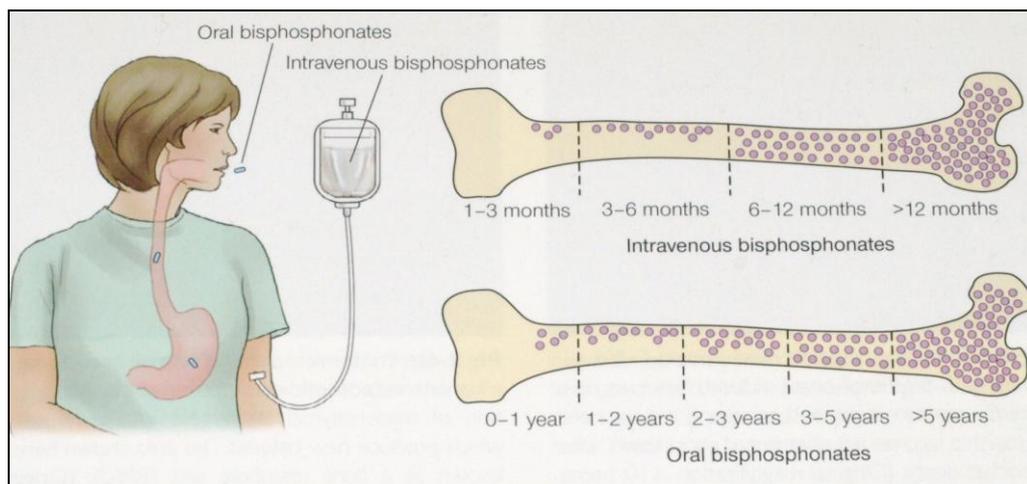
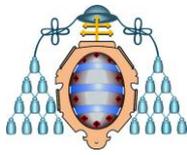


Figura 4. Fijación al hueso en función del tipo de BFF. Imagen tomada de<sup>5</sup>.

- 4) Mayor fijación en el hueso que presente un mayor flujo sanguíneo y acción reabsortiva (mayor en hueso trabecular que en hueso cortical).
- 5) Eliminación sin metabolizar por vía renal.

Debido a su elevada actividad antiresortiva se ha usado ampliamente durante los últimos 30 años para el tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas<sup>5</sup>, como:

- 1) Tratamiento de la hipercalcemia de origen neoplásico, principalmente en la metástasis ósea de cáncer de pulmón, senos, mieloma múltiple, cabeza y cuello, próstata, etc., tratando de corregir la hipercalcemia, reducir el dolor y prevenir el desarrollo de lesiones osteolíticas y fracturas.



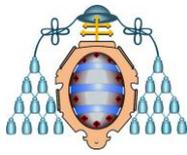
- 2) Osteoporosis postmenopáusica e inducida por corticoesteroides, Osteopenia. En estos procesos el BFF más utilizado ha sido el alendronato, que evita la aparición de fracturas patológicas.
- 3) Enfermedad de Paget, Osteopetrosis, Osteogénesis Imperfecta, Displasia Fibrosa, Osteoporosis juvenil, Enfermedad de Gaucher.

Los BFF orales son potentes inhibidores de los osteoclastos, pero menos eficaces en el tratamiento de los procesos óseos asociados a enfermedades malignas, por lo que estarían principalmente indicados en el tratamiento de la osteoporosis. Por el contrario, los BFF sistémicos se indican en pacientes con cáncer de mama metastásico, mieloma múltiple, hipercalcemia por malignidad, enfermedad de Paget y en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos (próstata, pulmón, etc.).

Las reacciones adversas de estos fármacos, son:

- 1) Síndrome Pseudogripal: fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias, cansancio, dolor óseo<sup>6</sup>.
- 2) Trastornos gastrointestinales (esofagitis, úlceras gástricas, etc.). Producida principalmente por los BFF orales.
- 3) Toxicidad renal (necrosis tubular aguda), es poco frecuente.
- 4) Osteonecrosis en los maxilares.

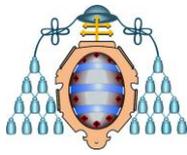
La lista de BFF comercializados actualmente (Tabla 1) así como su vía de administración y potencia relativa, se describen a continuación:



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

<b>Nombre Genérico</b>	<b>Nombre Comercial</b>	<b>Vía de Administración</b>	<b>Indicación Terapéutica</b>	<b>Contiene Nitrógeno</b>	<b>Potencia</b>
Etidronato	Didronel, Difosfen, Osteum	Oral	Enf. Paget	NO	1
Tiludronato	Skelid	Oral	Enf. Paget	NO	50
Alendronato	Fosamax, Adronat, Fosavance	Oral	Osteoporosis, Osteopenia	SI	1000
Risedronato	Actonel, Acrel, Losentra	Oral	Osteoporosis, Osteopenia	SI	1000
Ibandronato	Bonviva, Boniva, Bondronat	Intravenosa Oral	Osteoporosis, Osteopenia	SI	10000
Pamidronato	Aredia, Linoten, Pamifos	Intravenosa	Metástasis óseas	SI	1000-5000
Zoledronato	Zometa, Aclasta	Intravenosa	Metástasis óseas	SI	+10000
Clodronato	Bonefos, Loron, Ostac	Intravenosa		NO	10

Tabla 1. Bifosfonatos comercializados.



## 2.2 HISTORIA Y DEFINICIÓN DE OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

En 2003, Wang<sup>7</sup> publicó el primer caso de ONM en pacientes con cáncer que estaban en tratamiento con BFF intravenosos. Finalmente, fue Marx<sup>8</sup> quien unos meses después alertó sobre esta problemática a la comunidad científica, a través de una carta enviada al Journal of Oral and Maxillofacial Surgery en la que exponía 36 casos de ONM que no respondían al tratamiento médico-quirúrgico y que estaban relacionados con la toma de BFF intravenosos (Pamidronato y Zoledronato).

En 2004, Ruggiero<sup>9</sup> publicó una revisión de 56 casos de ONM también asociada con el uso de BFF intravenosos (Pamidronato y Zoledronato), y desde entonces aparecieron múltiples series de casos. En un primer momento, esta complicación se asociaba exclusivamente con el empleo de BFF intravenosos, pero en 2005 se amplió también a los BFF orales.

En España, la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios realizó un comunicado el 8 de Noviembre de 2005 advirtiendo a los profesionales sanitarios, especialmente a oncólogos, hematólogos, reumatólogos, cirujanos maxilofaciales, odontólogos y estomatólogos sobre la aparición de casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con BFF intravenosos y con antecedentes de procedimientos dentales (fundamentalmente extracciones dentarias).

En 2007, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales<sup>10</sup> en una reunión de expertos establece los criterios para definir la ONM, y se define como la exposición de tejido óseo maxilar o mandibular, que persiste durante más de 8 semanas, en un paciente con tratamiento previo o concomitante con BFF y sin antecedentes de radioterapia en los maxilares.

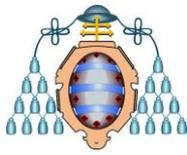


Figura 4. Imagen clínica de una ONM. Imagen tomada de <sup>5</sup>.

Presenta 3 estadios<sup>10</sup>:

Estadio 1: Exposición ósea asintomática sin signos clínicos de inflamación ni infección.

Estadio 2: Exposición ósea con infección, dolor, eritema e inflamación de la mucosa, con o sin supuración.

Estadio 3: Exposición ósea con infección, dolor, inflamación, difícil de tratar con antibioterapia y que se acompaña de uno o más de los siguientes signos clínicos (fractura patológica, fístula cutánea, sequestro óseo, osteólisis extensible hasta el borde inferior mandibular).

La ONM asociada a BFF se manifiesta exclusivamente en los maxilares, por el momento no se han documentado casos en otras regiones corporales, presentando unos hallazgos radiológicos muy típicos<sup>5</sup> (Fig.5):

- 1) Esclerosis de la lámina dura.
- 2) Pérdida de la lámina dura.
- 3) Ensanchamiento del espacio periodontal.

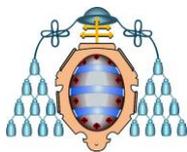
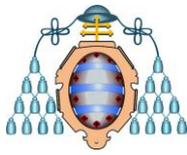


Figura 5. Hallazgos Radiológicos de la ONM. Imagen tomada de<sup>5</sup>.

La ONM puede aparecer de forma espontánea o secundaria a procedimientos quirúrgicos o conservadores (exodoncia, implantes, cirugía periodontal, endodoncia, etc.). También, existen diferencias entre la ONM asociada a BFF orales e intravenosos (Tabla 2), las cuales se definen a continuación:

	<b>BFF INTRAVENOSOS</b>	<b>BFF ORALES</b>
Incidencia de ONM	Relativamente frecuente: 0,8-0,12%	Muy infrecuente:0,01-0,04%
Tiempo de administración	Corto: 9,3-14,1 meses	Largo: 3,3-10,2 años
Localización	Mandíbula/Maxilar Sectores posteriores	Mayoritariamente en mandíbula Sectores posteriores
Tamaño de exposición	Habitualmente mayor tamaño	Menor tamaño
Antecedente Quirúrgico	70% de los casos	50% de los casos
Evolución	Impredecible dependiendo del estadio	Más favorable

Tabla 2: Diferencias BFF orales versus intravenosos

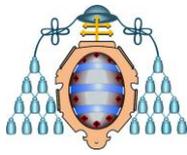


## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se han propuesto dos teorías<sup>11</sup> para explicar la aparición de la ONM, una de ellas está relacionada con el proceso de remodelación ósea y la otra con el efecto antiangiogénico que presentan los BFF. La teoría principal señala que la ONM estaría facilitada por el cese de la remodelación ósea debido al efecto inhibitor sobre los osteoclastos. Los BFF se concentrarían en gran cantidad en los huesos maxilares, ya que tienen un mayor aporte sanguíneo en comparación con otras estructuras óseas y un remodelado óseo más rápido debido a la estimulación mecánica diaria que producen los dientes insertados en los mismos durante la masticación, dos circunstancias que aumentan la acción de los BFF sobre estos huesos.

La otra hipótesis etiopatogénica se basa en evidencias experimentales, según las cuales los BFF potentes también inhiben la neoangiogénesis capilar, disminuyendo la formación de capilares e inhibiendo los factores de crecimiento endotelial, favoreciendo la necrosis avascular.

Estas circunstancias, junto con la frecuente presencia de patologías dentales y los tratamientos odontológicos que provocan agresiones físicas sobre el hueso, explican el mayor riesgo de necrosis a nivel de los maxilares, y el que solamente estén separados del medio bucal por una fina capa de mucosa incrementa el riesgo de sobreinfección del hueso necrótico<sup>12</sup>.



Aunque todavía son necesarios más estudios para determinar con una mayor precisión los factores de riesgo, la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons<sup>10</sup> propone los siguientes:

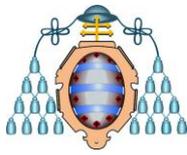
### 1) Factores relacionados con el fármaco

**Potencia del BFF:** a mayor potencia, mayor riesgo. Los BFF de primera generación (que no contienen nitrógeno) no parecen implicados en la ONM, en cambio los BFF de segunda y tercera generación (que contienen nitrógeno) sí están implicados.

**Duración del tratamiento:** a mayor duración, mayor riesgo. La ONM suele aparecer en pacientes que han tomado BFF intravenosos incluso por un tiempo inferior a 1 año (9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidronato). En cambio, en los BFF orales este tiempo aumenta, llegando superar los 3 años con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años).

### 2) Factores Locales

**Cirugía dentoalveolar** (exodoncias, implantes dentales, cirugía periapical y periodontal, etc.). El riesgo de padecer ONM es 7 veces mayor en pacientes sometidos a cirugía y que tomen BFF intravenosos. Además, la presencia de patología inflamatoria (dental o periodontal incrementa en el mismo porcentaje esta posibilidad).



**Anatomía Local:** la presencia de torus, la región de la eminencia canina y de la cresta milohioídea.

La ONM es más común encontrarla en la mandíbula que en el maxilar (proporción 2:1).

**Enfermedad Oral Concomitante:** tienen un riesgo 7 veces mayor de ONM.

### 3) Factores Demográficos y Sistémicos

**Edad:** Por cada década hay un incremento del 9% de riesgo de ONM en aquellos pacientes con mieloma múltiple tratados con BFF intravenosos. En segundo lugar estarían las pacientes con cáncer de mama.

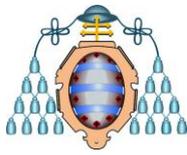
**Raza:** Caucásica.

**Diagnóstico de Cáncer:** El riesgo es mayor en personas con mieloma múltiple que en personas con cáncer de mama.

**Diagnóstico de osteopenia/osteoporosis y cáncer.**

### 4) Factores Generales

Tratamiento con corticoesteroides, Diabetes, Alcohol, Tabaco, Higiene Oral deficiente, Fármacos Quimioterápicos.



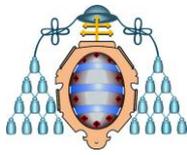
## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La evolución del paciente con una ONM establecida aún no está clara, la suspensión del BFF como medida terapéutica continúa siendo un tema controvertido, debido a su depósito en la matriz ósea y a su prolongada vida media, aunque se interrumpiera, el riesgo podría persistir.

En el caso de presentarse una ONM por BFF, se debe realizar una ortopantomografía y una tomografía computerizada para valorar realmente la extensión de la lesión y su proximidad con las estructuras anatómicas vecinas (seno maxilar, canal mandibular, etc.). También, es recomendable realizar un cultivo y antibiograma del hueso expuesto para determinar los gérmenes implicados y el tratamiento antibiótico más apropiado.

Por todo ello, la prevención es la llave para limitar el desarrollo de ONM y para ello el odontoestomatólogo debe estar muy alerta sobre la medicación de sus pacientes, realizando una completa y detallada historia clínica y examen dental. Además, los diferentes especialistas (oncólogos, hematólogos, ginecólogos, urólogos, etc.) deberán informar al paciente sobre la importancia del mantenimiento de la salud bucal y solicitar una valoración del paciente por parte del especialista en cirugía oral y maxilofacial o del odontoestomatólogo, previa al inicio del tratamiento.

En el caso de que fuese necesario realizar exodoncias o cirugía oral, Marx<sup>14</sup> propuso en 2005 un método preventivo que nos pudiese ayudar a predecir el riesgo de ONM antes de someter al paciente a este tipo de tratamiento dental, este método consiste en un marcador biológico llamado Serum C-Terminal Telopeptide de Colágeno tipo I (serum CTX) que presenta una elevada sensibilidad para medir los cambios que se producen durante el proceso de remodelación y más concretamente en la reabsorción ósea<sup>13</sup>. Este marcador está siendo muy cuestionado hoy en día en relación a su validez para predecir una ONM y es un tema en continuo debate.



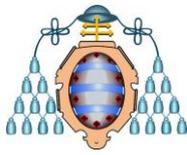
## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Asimismo, Marx<sup>14</sup> describe los siguientes valores de referencia de serum CTX a tener en cuenta (Tabla 3):

Valor CTX	Riesgo de ONM
300-600pg/mL	Nada
150-299pg/mL	Nada o mínimo
101-149pg/mL	Moderado
≤100pg/mL	Alto

Tabla 3. Valores de referencia del serum CTX

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**



### ***Selección de Pacientes***

- El estudio retrospectivo incluye 32 pacientes, en tratamiento con BFF orales y que precisan realizar al menos una exodoncia, vistos en una Unidad de Salud Bucodental de Atención Primaria del Servicio de Salud del Principado de Asturias desde Mayo 2008 hasta Diciembre de 2013.
- Se recopiló de la historia clínica de los pacientes los siguientes datos: edad, sexo, peso, enfermedades de interés, medicación (tipo de BFF, duración de tratamiento y dosis).

### ***Test de Laboratorio***

- A todos los pacientes se les realizó la prueba serum CTX que fue validada por los Laboratorios Balagué (Barcelona), antes de someterlos al tratamiento dental. Los niveles de serum CTX fueron medidos usando el kit ELISA Serum CrossLaps (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Posteriormente, los datos obtenidos fueron comparados con la tabla de referencia propuesta por Marx<sup>14</sup>.

### ***Análisis Radiográfico***

- Se realizaron radiografías periapicales, en 10 de los 32 pacientes, previas a la exodoncia mediante un aparato de radiovisiografía. En las radiografías se analizaron los siguientes criterios:
  - 1) La presencia de ensanchamiento del ligamento periodontal.
  - 2) La presencia de esclerosis o ausencia de la lámina dura.

### ***Análisis Estadístico:***

- Se realiza un análisis descriptivo de cada variable y se estudia la relación existente entre el resultado del marcador sérico CTX y las variables

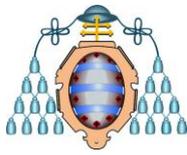


## MATERIAL Y MÉTODOS

cuantitativas de interés, utilizando para ello el test de Welch o de análisis de la varianza cuando se cumplieron las hipótesis de normalidad y homocedasticidad, y en otro caso, se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon.

- La relación del marcador sérico CTX con variables numéricas como la dosis, peso o tiempo de administración del fármaco se realizó a través del test de correlación de Pearson.
- El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team, 2012)<sup>15</sup>, versión 2.15.

## ***5. RESULTADOS***

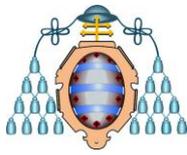


1) Análisis Descriptivo

- Se evaluaron un total de **32 pacientes**: 29 mujeres y 3 hombres. Todos ellos recibieron al menos una exodoncia y en ningún caso después del tratamiento dental apareció una ONM.
- La edad media de los pacientes fue de **68.19 años** (rango 50-86) y con una desviación típica de 9.8.
- El peso medio fue de **67.88kg** (rango 50-105) y con una desviación típica de 13.81.
- El tiempo medio de toma del BFF fue de **46 meses** (rango 10-106) y con una desviación típica de 29.8.
- El tipo de enfermedad por la que están en tratamiento con BFF es la siguiente (Tabla 4):

Enfermedad	Frecuencia	%
Enf. De Cushing	1	3.1
Lupus Eritematoso	1	3.1
Osteoporosis	30	93.8
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>100.0</b>

Tabla 4. Tipo de Enfermedad



- La distribución de los pacientes en función del tipo de BFF se muestra en la siguiente gráfica:

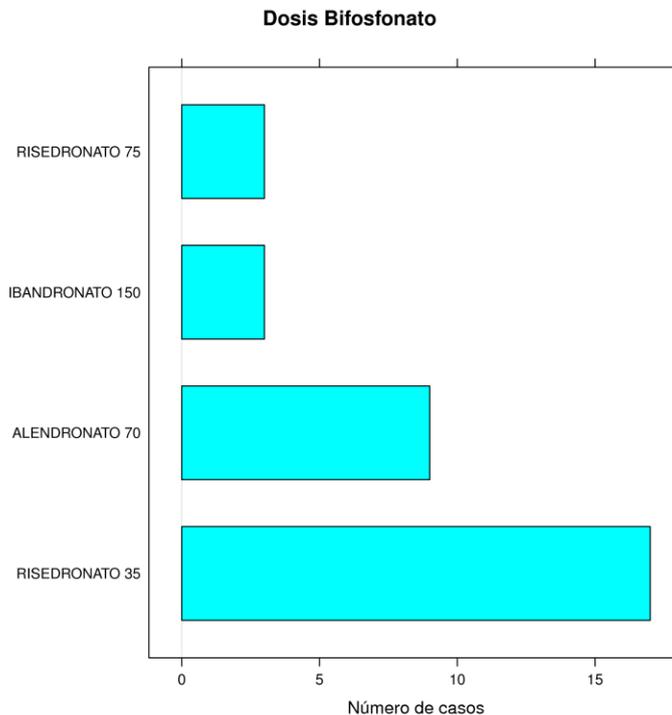
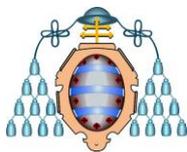


Figura 6. Distribución de la dosis de BFF.

- Los signos de ONM en radiografía periapical sólo se pudieron evaluar en **5 casos**, ya que se produce un 84.38% de casos perdidos. En los 5 casos evaluados no se observó **ningún signo radiográfico de ONM** y la media de **CTX=140pg/ml** (riesgo moderado de ONM).
- El valor medio de serum CTX es de **210pg/ml** (rango 0.01-0.65) y con una desviación típica de 0.16. Según los valores de referencia de Marx<sup>14</sup>, este valor medio de CTX se corresponde con una predicción de padecer una **ONM baja**.



- La predicción de riesgo de ONM (Tabla 5), siguiendo los valores de referencia de Marx<sup>14</sup>, se distribuyen de la siguiente manera:

Riesgo de ONM	Frecuencia	%
ALTO	9	28.1
MODERADO	5	15.6
BAJO	18	56.2
TOTAL	32	100.0

Tabla 5. Predicción de riesgo de ONM

## 2) Análisis Bivariante del serum CTX

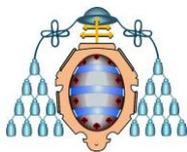
- **Relación entre el serum CTX y la dosis de BFF.**

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable serum CTX difiere según los diferentes valores de la variable dosis de BFF se ha realizado un análisis de la varianza, obteniéndose que **no existen diferencias estadísticamente significativas (p-valor=0.11)**

En la siguiente tabla aparece de forma resumida la relación entre los valores estudiados:

Dosis de BFF	n	Media CTX	Mediana CTX	D. típica
Alendronato 70mg/semana	9	0.19	0.19	0.13
T Ibandronato 150mg/mes	3	0.04	0.03	0.04
Risedronato 35mg/semana	17	0.26	0.22	0.17
Risedronato 75mg/2semanas	3	0.15	0.10	0.10

Tabla 6. Relación entre serum CTX y dosis de Bifosfonato.



En la siguiente gráfica, se representan los valores estudiados:

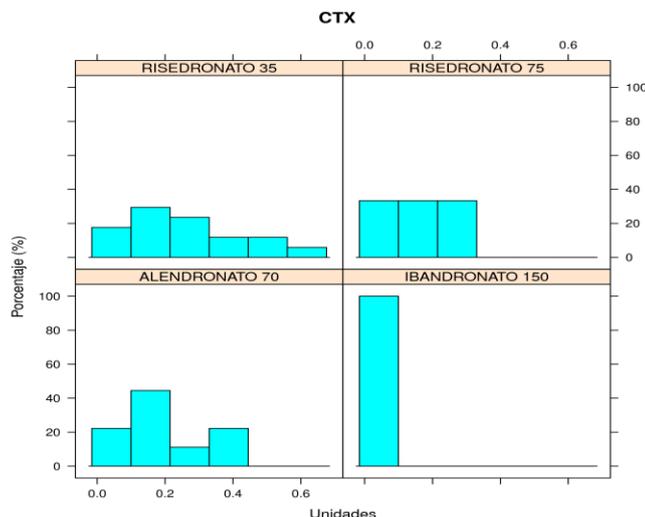


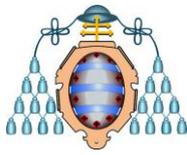
Figura 7. Representación gráfica de la relación serum CTX y dosis de BFF.

- *Relación entre el serum CTX y Dosis, Tiempo de administración de BFF.*

Se ha realizado un análisis de la covarianza, considerando en el modelo la variable serum CTX como variable dependiente y como variables independientes la dosis y el tiempo de administración del BFF, así como la interacción entre ambos factores. Los resultados, recogidos en la siguiente tabla, muestran como **ni la dosis ni el tiempo, ni su interacción influyen en el valor del marcador sérico CTX.**

Variable Independiente	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	pvalor
Dosis BFF	0.146	3	0.048	1.907	0.155
Tiempo	0.005	1	0.005	0.182	0.673
Dosis*Tiempo	0.004	3	0.001	0.054	0.155

Tabla 7. Relación entre el serum CTX y Dosis, Tiempo de administración.



◦

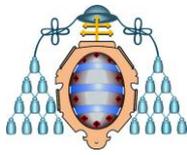
◦ **Relación entre el serum CTX y Dosis de BFF, Peso del paciente.**

Se ha realizado un análisis de la covarianza, considerando en el modelo la variable CTX como variable dependiente y como variables independientes la dosis y el peso. Los resultados (Tabla 8) muestran como la dosis sí influye en el CTX y el peso estando cerca del nivel de significancia 0.05. El p-valor del test ANOVA  $p=0.04$  indica que el modelo lineal planteado es válido y se obtiene un coeficiente de determinación  $R^2$  ajustado del 0.1869, es decir, **el 19% de la variable del CTX se puede explicar en función del peso y la dosis.**

	<b>Coefficientes</b>	<b>Error Estándar</b>	<b>Pvalor</b>
<b>Constante</b>	0.251	0.135	0.074
<b>Peso</b>	-0.004	0.002	0.059
<b>Dosis Alendronato 70</b>	0.205	0.098	0.047
<b>Dosis Risedronato 35</b>	0.279	0.093	0.006
<b>Dosis Risedronato 75</b>	0.144	0.117	0.227

Tabla 8. Relación entre el serum CTX, Dosis de BFF y Peso.

## **6. DISCUSIÓN**



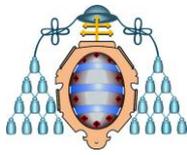
## DISCUSIÓN

El uso del serum CTX como marcador para predecir el riesgo de ONM es un tema muy controvertido en el que no se ha llegado aún a un consenso. En este estudio el valor medio de serum CTX en pacientes sin ONM es de 210pg/ml, lo que coincide con el valor de predictibilidad de no padecer una ONM establecido por Marx<sup>14</sup>.

Estos resultados coinciden con los obtenidos por Carini<sup>16</sup> en 2012, en un estudio retrospectivo sobre 12 pacientes en tratamiento con BFF orales y sin ONM después de haber sido sometidos a al menos una exodoncia, presentaron un nivel medio de serum CTX de 286,9pg/ml.

Aunque en este estudio no apareció ningún caso de ONM asociada a BFF orales con el cual poder comparar los valores de serum CTX, otros autores como Kunchur<sup>17</sup> en 2009, en un estudio retrospectivo en 237 pacientes en tratamiento con BFF orales e intravenosos, de los cuales 16 presentaban una ONM establecida con un valor medio de serum CTX  $\leq 150$ pg/ml (riesgo moderado-alto de ONM) y los otros 214 pacientes sin ONM con un valor medio de serum CTX  $\geq 200$ pg/ml (no hay riesgo de ONM), concluyó que el marcador CTX no puede ser empleado como un valor predictivo por si mismo pero sí nos puede servir como una orientación para identificar al paciente “de riesgo” sobre todo cuando los valores son  $\leq 150$ -200pg/ml.

También, Kwon<sup>18</sup> en su estudio retrospectivo en 18 pacientes en tratamiento con BFF orales y con una ONM ya establecida encontró un valor medio de serum CTX  $\leq 100$ pg/ml y determinó que no solamente presentaban niveles bajos de serum CTX sino que existía una relación estadísticamente significativa entre valores bajos de CTX ( $\leq 100$ pg/ml) y la severidad de la ONM, teniendo en cuenta no solamente el estadio de ONM sino también el número de lesiones.



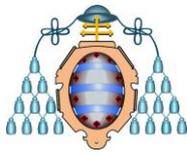
## DISCUSIÓN

Por el contrario, Bagan<sup>19</sup> en 2008 en un estudio retrospectivo sobre 15 pacientes en tratamiento con BFF intravenosos y con una ONM ya establecida, obtuvo un valor medio de serum CTX de 294.10pg/ml, lo que supondría un riesgo bajo de padecer ONM11, este resultado llama poderosamente la atención teniendo en cuenta que los BFF intravenosos son más potentes y tienen más riesgo de producir una ONM y por lo tanto atendiendo a lo dispuesto por Marx<sup>14</sup> esperaríamos un valor medio de serum CTX  $\leq 150$ pg/ml, tampoco encontraron diferencias significativas entre el valor de serum CTX y el estadio y número de lesiones de ONM. También, Lehrer<sup>20</sup> encontró en su estudio de 5 pacientes con ONM un valor medio de serum CTX de 402.53pg/ml.

Además, cabe destacar que aunque el valor medio de serum CTX de este estudio es 210pg/ml (no hay riesgo de ONM), el 43.7% de la muestra presentó un riesgo de ONM alto-moderado y no padecieron una ONM después de someterles a la exodoncia. En mi opinión, hay una gran variabilidad en los resultados del serum CTX en pacientes con o sin ONM en los diferentes tipos de estudio que he analizado y en el mío propio por lo que considero que el serum CTX no puede ser tomado como un valor predictivo del riesgo de ONM por sí mismo.

Por otra parte, en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la relación entre la dosis/tiempo de administración del BFF oral y el valor del serum CTX. En cambio, sí hubo diferencias significativas cuando se analizó la variable serum CTX en función del peso y la dosis de BFF, podemos decir que **el 19% del resultado de serum CTX depende del peso y la dosis.**

En cambio estos resultados no concuerdan con los obtenidos por Flichy-Fernández<sup>21</sup>, en su estudio retrospectivo en 50 pacientes tratados con BFF orales y sometidos a cirugía de implantes dentales, en el que no encontraron relación entre la dosis total de BFF oral administrada o la dosis total por kilogramo de peso y el valor de CTX, y que el hecho de suspender la toma de BFF antes del tratamiento dental no



## DISCUSIÓN

influye en la variación de los niveles de CTX todo lo contrario que Kunchur<sup>17</sup> el cual determino que si el serum CTX se supendía sus niveles aumentaban 25pg/ml por mes.

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los valores de CTX y los BFF orales empleados en el estudio (alendronato, risodronato, ibandronato), aunque sí se ha observado que los 3 pacientes tratados con Ibandronato presentaban valores de CTX  $\leq 100$ pg/ml lo que implica un riesgo alto de ONM, esto puede ser debido a que el Ibandronato tiene 10 veces más potencia anti-reabsortiva que el resto de BFF orales.

En cambio, Kunchur<sup>17</sup> sí encontró niveles de serum CTX más bajos en los pacientes en tratamiento con alendronato con respecto a los que tomaban risodronato de la muestra.

Finalmente, con respecto a la utilidad de las radiografías periapicales versus serum CTX hay que destacar que en este estudio sólo se pudieron realizar 5 radiografías periapicales a 5 pacientes con unos niveles medios de CTX =140pg/ml (riesgo moderado de ONM) y en ninguno de los 5 casos se observó ningún signo radiográfico, principalmente ensanchamiento del ligamento periodontal y esclerosis de la lámina dura, que nos hiciera sospechar que podría tratarse de un paciente en riesgo de padecer una ONM después de la exodoncia.

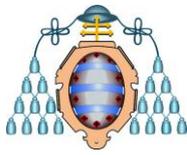
Estos resultados son similares a los obtenidos por Fleisher<sup>22</sup> en su estudio retrospectivo en el que 26 pacientes (con o sin ONM) presentaron un valor medio de serum CTX  $\leq 150$ pg/ml (riesgo moderado de ONM) y sólo 6 desarrollaron una ONM, y a 55 pacientes se les realizó una radiografía periapical de los cuales el 77% que no presentaban ONM tenían un ligamento periodontal normal mientras que los que presentaban ONM el 83% de ellos presentaban el ligamento periodontal aumentado, por lo que sugiere que las radiografías periapicales pueden ser más sensibles para valorar el riesgo de ONM que el serum CTX, si bien es verdad este estudio no realiza una comparativa de las 2 pruebas (serum CTX y radiografía periapical) en los mismos



## DISCUSIÓN

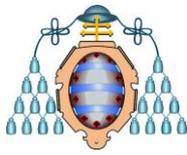
pacientes como en mi estudio por lo que son necesarios más investigaciones sobre este tema con una mayor muestra de pacientes.

## ***7. CONCLUSIÓN***



Los datos de este estudio sugieren:

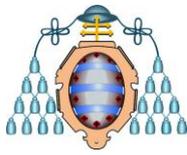
- Los niveles de CTX en los pacientes sin ONM de la muestra son altos ( $\geq 150\text{pg/ml}$ ), lo que coincide con el valor de predictibilidad de no padecer una ONM establecido por Marx<sup>11</sup>. Aún así, cabe destacar que el 43,7% de la muestra presentaron un riesgo de ONM alto-moderado y finalmente no padecieron la ONM después de haberse sometido a la exodoncia, lo que hace pensar que éste marcador no puede ser considerado taxativamente como un marcador de predictibilidad.
- No existen diferencias significativas entre los valores de CTX y los BFF orales empleados en el estudio (alendronato, risodronato, ibandronato), aunque sí se ha observado que los 3 pacientes tratados con Ibandronato presentaban valores de CTX  $\leq 100\text{pg/ml}$  lo que implica un riesgo alto de ONM, esto puede ser debido a que el Ibandronato tiene 10 veces más potencia anti-reabsortiva que el resto de BFF orales.
- Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los valores que toma el marcador CTX y la dosis/ tiempo de administración del BFF. En cambio, sí hubo diferencias significativas cuando se analizó la variable serum CTX en función del peso y la dosis de BFF, podemos decir que **el 19% del resultado de serum CTX depende del peso y la dosis.**
- Considero que las radiografías periapicales pueden llegar a ser más sensibles y útiles para el odontoestomatólogo en su práctica clínica diaria que el marcador sérico CTX, en cuanto a la predictibilidad de padecer una ONM antes de someter al paciente a un tratamiento dental. En mi



## CONCLUSIÓN

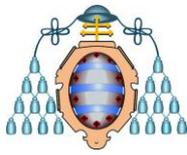
- estudio, sólo se pudieron realizar 5 radiografías periapicales a 5 pacientes con unos niveles medios de CTX =140pg/ml (riesgo moderado de ONM) en cambio en ninguno de los 5 casos se observó ningún signo radiográfico que nos hiciera sospechar que podría aparecer una ONM después de la exodoncia. Teniendo en cuenta que aún son necesarios más estudios sobre este tema y que tampoco hay unanimidad en la validez del serum CTX para valorar la predictibilidad de ONM, la radiografía periapical nos puede resultar de gran ayuda y es un método más sencillo y menos costoso para el paciente.

## 8. **BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society of Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1479-91.
2. Licata AA. Discovery, Clinical Development and Therapeutic uses of the Bisphosphonates. *Annals of Pharmacotherapy* 39(4):668-677, Abr 2005.
3. Oades GM, Senaratne SG, Clarke IA, Kirby RS, Colston KW. Nitrogen containing bisphosphonates induce apoptosis and inhibit the mevalonate pathway, impairing ras membrane localization in prostate cancer cells. *J Urol* 2003;170:246-52.
4. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchís JM, y cols. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34:120-3.
5. Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonates-Induced osteonecrosis of the jaws. History, Etiology, Prevention and Treatment. Quintessence Publishing Co, Inc. Canada 2007.
6. Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 2005;10:52-62.
7. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-7.
8. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
9. 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.



## BIBLIOGRAFÍA

10. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on Bisphosphonate-Related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:369-376.
11. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567-75.
12. Ponte-Fernández N, Estefanía-Fresco R, Aguirre-Urizar JM. Bisfosfonatos y patología oral I. Aspectos generales y preventivos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 226-30.
13. Rosen HN, Moses AC, Garber J, et al. Serum CTX: A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* .2000 Feb;66(2):100-3.
14. Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(12):2397-410.
15. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
16. Carini F, Saggese V, Porcaro G, Barbano L, Baldoni M. Surgical protocol in patients at risk for bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: clinical use of serum telopeptide CTX in preventive monitoring of surgical risk. *Ann Stomatol (Roma)*.2012 Jan;3(1):31-6.
17. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:1167-73.
18. Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Dec;67(12):2644-8.



## BIBLIOGRAFÍA

19. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol* 2008.
20. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, Kogan R. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jan; 67(1):159-61.
21. Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, González-Lemonnier S, Balaguer-Martinez J, Peñarrocha-Diago M, Jiménez-Soriano Y, Peñarrocha-Oltra D, Bagan JV. Study of serum CTX in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 May 1;17(3):e367-70.
22. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Oct;110 (4):509-16.
22. Lee JJ, Cheng SJ, Wang JJ, Chiang CP, Chang HH, Chen HM, Kok SH. Factors predicting the prognosis of oral alendronate-related osteonecrosis of the jaws: a 4-year cohort study. *Head Neck*. 2013 Dec;35(12):1787-95.