

*Análisis de los valores de hormona
paratiroidea, vitamina D y calcio en
pacientes con osteonecrosis de los maxilares
por medicación: estudio de casos y
controles.*



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Tesis Doctoral

PROGRAMA DE DOCTORADO: CIRUGÍA Y ESTOMATOLOGÍA

Ignacio Osoitz Leizaola Cardesa

Salamanca, 2019

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
ÁREA DE ESTOMATOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA

D. Javier Montero Martín, Profesor Titular de Prótesis Estomatológica del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

D. Gerardo Gómez Moreno, Catedrático de Odontología en Pacientes Especiales del Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada.

D. Antonio Aguilar-Salvatierra Raya, Profesor de Periodoncia del Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada.

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por D. Ignacio Osoitz Leizaola Cardesa ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Y para que conste a los efectos oportunos firmamos el presente documento a 11 de Marzo de 2019.

Prof. Dr. Javier Montero Martín

Prof. Dr. Gerardo Gómez Moreno

Prof. Dr. Antonio Aguilar-Salvatierra Raya



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
ÁREA DE ESTOMATOLOGÍA

El Profesor D. Francisco Lozano Sánchez, Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca

CERTIFICA:

Que la presente Memoria de Tesis Doctoral, elaborada por D. *Ignacio Osoitz Leizaola Cardesa* para optar al Título de Doctora por la Universidad de Salamanca, con el título “Análisis de los valores de hormona paratiroidea, vitamina D y calcio en pacientes con osteonecrosis de los maxilares por medicación: estudio de casos y controles”, realizada bajo la dirección de los Dres. Javier Montero Martín, Gerardo Gómez Moreno y Antonio Aguilar-Salvatierra Raya, reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para poder optar al Título de Doctora por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, expide y firma la presente certificación

Salamanca, a _____ de _____ de 2019.

Fdo.

A mi madre

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría transmitir mis más profundos, cariñosos y sinceros sentimientos de gratitud a todas las personas que han contribuido a que esta Tesis Doctoral se haga realidad:

Al profesor Gerardo Gómez Moreno, que con su amistad e inteligencia me ha enseñado a navegar en el maravilloso, inmenso y a veces feroz océano de la investigación. Un día me propusiste ser tu hijo científico, yo acepté y hoy soy mejor profesional y sobre todo mejor persona. Me declaro orgulloso vitalicio de un hombre que ama ser PROFESOR con todas sus letras. Por la confianza depositada en mí, siempre gracias.

Al profesor Antonio Aguilar-Salvatierra Raya, querido director, compañero y sobre todo amigo en mayúscula. Sin ti nada de esto sería posible. Por todo lo que hemos disfrutado, sufrido y trabajado juntos, gracias.

También quisiera mostrar mi gratitud y más sincero cariño al profesor Javier Montero Martín, por tener siempre la puerta abierta para resolver dudas y ayudarme en todo tipo de problemas que han surgido en el desarrollo del trabajo.

Al Dr. Josué Hernando que con tanta paciencia y dedicación ha colaborado de forma inestimable a que este trabajo sea posible. Gracias por regalarme tu tiempo. Por ese incansable trabajo y por todas las horas que le he robado a tu preciosa familia.

A la Dra. Nerea Bastida Lertxundi que sin tu inestimable ayuda este trabajo no se hubiera podido realizar. Que después de toda una vida creciendo juntos en nuestro pequeño pueblo, que seas participe de mi Tesis Doctoral me alegra especialmente.

Al profesor Manuel Bravo tu bondad, sencillez, cercanía y dedicación son un claro y brillante ejemplo a seguir.

A todas las maravillosas personas y compañeros que se han cruzado en el camino que inicié en Granada gracias al Máster de Periodoncia e Implantes de la Universidad de Granada. Gracias a la oportunidad que me dieron el profesor Gerardo Moreu Burgos y el profesor Maximino González-Jaranay Ruíz sé que hoy estoy aquí. Gracias por ayudarme con tanta bondad y cariño. Espero poder pagar algún día la deuda contraída con vuestra dedicación e imprescindible ayuda.

También me gustaría mostrar mis más cariñosos agradecimientos a la Dr. María José Salas Romero excelente mujer y madre de un buen amigo.

A mi compañera Isa y a mis amigos.

Por último y con especial cariño a mi familia por creer siempre en mí, incluso cuando ni yo lo hacía. A Blanca, mi madre, le dedico íntegramente todo el trabajo por su incondicional amor, esfuerzo y dedicación. A mi padre Enrique le agradezco profundamente haberme enseñado a aprender, a pensar y ser un hombre justo. A mi hermana Leire, siempre dispuesta a cuidar de su hermano pequeño, no podría imaginar a nadie mejor para semejante tarea. A mi entrenador y cuñado Javi, un hombre brillante.

A todos, muchas gracias de corazón.

When there is a will there's a way...

Proverbio Inglés 1800

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Tejido óseo.....	16
1.1.1. Osteoblasto y osteocito.....	18
1.1.2. Osteoclasto.....	24
1.2. Principales mediadores del metabolismo óseo.....	28
1.2.1. Vitamina D.....	28
1.2.2. Hormona paratiroidea.....	31
1.2.3. Calcio.....	34
1.3. Enfermedades óseas tratadas mediante fármacos antireabsortivos.....	35
1.3.1. Osteoporosis.....	35
1.3.2. Metástasis óseas.....	36
1.3.3. Enfermedad ósea de Paget.....	37
1.3.4. Mieloma.....	39
1.4. Osteonecrosis de los maxilares por medicación (ONMRM).....	40
1.4.1. Diagnóstico de ONMRM.....	41
1.4.2. Estadios de ONMRM.....	42
1.4.3. Factores de riesgo asociados con ONMRM.....	44
1.4.4. Principales fármacos antireabsortivos.....	45
1.4.4.1. Bisfosfonatos.....	45
1.4.4.2. Denosumab.....	48
1.4.4.3. Antiangiogénicos.....	49
1.4.4.3.1. Bevacizumab.....	49
1.4.4.3.2. Sunitinib.....	49

2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	51
3. OBJETIVOS	56
4. MATERIAL Y METODOS	58
4.1 Diseño del estudio.....	59
4.2 Pacientes del estudio.....	59
4.3 Variables analizadas.....	61
4.4 Análisis estadístico.....	63
5. RESULTADOS	64
6. DISCUSION	73
7. CONCLUSIONES	89
8. ANEXOS	91
9. BIBLIOGRAFÍA	99

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagen tridimensional de un osteoblasto	19
Figura 2. Estructura tridimensional del dominio intracelular de la E-cadherina (rosa) con la β catenina (morado).....	21
Figura 3. Imagen tridimensional del osteocito intacto.....	22
Figura 4. RANKL y formación del osteoclasto.....	23
Figura 5. Imagen tridimensional de un osteoclasto.....	24
Figura 6. Etapas madurativas del osteoclasto desde la célula madre hematopoyética. En la parte superior aparecen las citoquinas principales implicadas en el proceso y en la parte inferior los factores de transcripción y proteínas transmembrana.....	26
Figura 7. Mecanismos de osteoclastogénesis y resorción ósea osteoclástica.....	27
Figura 8. Vías de la síntesis de la vitamina D.....	29
Figura 9. Imagen de la acción de la PTH en la homeostasis del calcio.....	32
Figura 10. Efecto de la PTH sobre el metabolismo del calcio y el fosfato. El efecto neto es un aumento en la concentración de calcio en plasma sin ningún cambio o una disminución en la concentración de fosfato en plasma.....	33
Figura 11. Imágenes tridimensionales de hueso esponjoso de un individuo normal (izquierda) y un paciente con osteoporosis (derecha)	35
Figura 12. Fémur izquierdo con enfermedad ósea de Paget.....	38
Figura 13. Imagen clínica y radiográfica de ONMRM.....	41
Figura 14. Diferentes estructuras químicas de los bisfosfonatos.....	47
Figura 15. Esquema de la distribución de los pacientes.....	59
Figura 16. Niveles séricos de referencia para el calcio 8,6-10,2 mg/dl. Línea verde: media del rango de normalidad: 9,4 mg/dl. Línea roja: media de población de estudio: 9,7 mg/dl.....	70

Figura 17. Niveles séricos normales de vitamina D de la población 30-80 ng/ml. Línea verde: media del rango de normalidad: 55 ng/ml. Línea roja: media de los pacientes del estudio: 32,5 ng/ml..... **70**

Figura 18. Diagrama de barras y su frecuencia respecto a los niveles de vit. D... **71**

Figura 19. Niveles séricos de referencia para la PTH 10-65 pg/ml. Línea verde: media del rango de normalidad: 37,5 pg/ml. Línea roja: media de población de estudio: 52,7 pg/ml..... **72**

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales bisfosfonatos utilizados.....	46
Tabla 2. Comparación de las características de la muestra.....	66
Tabla 3. Distribución en cada grupo del tipo de fármaco tomado y vía de administración.....	68
Tabla 4. Comparación de los valores séricos de las variables analizadas.....	69
Tabla 5. Valoración de los niveles de 25(OH)D séricos ng/ml nmol/l (1 ng/ml equivale a 2,5 nmol/l)	72

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **AAOMS**, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.
- **Arg-Gly-Asp**, Arginina-Glicina-Aspartato.
- **ARN**, Ácido ribonucleico.
- **BFs**, Bisfosfonatos.
- **BMPs**, Proteínas morfogenéticas del hueso.
- **CBF A1**, Core-binding factor A1.
- **FCF**, Factor de crecimiento fibroblástico.
- **IGFs**, Factores de crecimiento insulínico.
- **IV**, Vía intravenosa.
- **MM**, Mieloma múltiple.
- **ONMRM**, Osteonecrosis de los Maxilares Relacionada con Medicación.
- **OPG**, Osteoprotegerina.
- **PDGF**, Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- **PTH**, Paratohormona.
- **PTHrP**, Proteína relacionada con la hormona paratiroidea.
- **RANK-L**, Ligando del receptor-activador del factor nuclear- κ B.
- **TGF β** , Factor de crecimiento transformante beta.
- **VDR**, Vitamina D receptor.
- **Vit. D**, Vitamina D.
- **VO**, Vía oral.
- **ZOL**, Zoledronato.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 TEJIDO ÓSEO

El esqueleto humano es un órgano de soporte que está expuesto a los procesos de deterioro que sufren todas las estructuras que tienen que resistir cargas mecánicas. A diferencia de las estructuras de soporte inertes, el hueso es un órgano vivo, con capacidad para renovarse y, por tanto, mantener sus condiciones de resistencia. Esta renovación tiene lugar de forma permanente y ha recibido el nombre de “remodelación ósea” (Hadjidakis et al. 2006, Martin et al. 2008). La velocidad con que se lleva cabo se conoce como “recambio” o “turnover óseo”.

El tejido óseo es una variedad de tejido conectivo que consiste esencialmente en una matriz extracelular mineralizada y células especializadas: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. La sustancia osteoide o componente orgánico de la matriz ósea (producida por los osteoblastos) está constituida en un 90% por fibras de colágeno tipo I, que representa la proteína estructural fundamental. El 10% restante lo componen una serie de proteínas no colágenas de menor tamaño, que modulan la mineralización y la unión de las células a la matriz, entre las que destacan:

-Fosfatasa alcalina: es una enzima producida por los osteoblastos que libera fosfato inorgánico a partir de ésteres fosfóricos con un pH óptimo de 8,6. Merced a ello, por un lado, incrementa la concentración de iones fosfatos necesarios para la mineralización de la matriz orgánica; por otro, bloquea la acción inhibitoria que los ésteres fosfóricos poseen sobre la mineralización.

-Glucoproteínas con secuencia Arginina-Glicina-Aspartato RGD (Arg-Gly-Asp): osteopontina, osteonectina, fibronectina, trombospondina y las sialoproteínas óseas. Éstas contienen repetida la secuencia RGD (Arg-Gly-Asp), que es reconocida específicamente por las integrinas de osteoblastos y osteoclastos. Constituye un sistema de reconocimiento que permite el anclaje de las células óseas a la matriz y su migración sobre ella, base de los procesos de mineralización, remodelado y reparación del hueso.

-Proteoglucanos: son macromoléculas sintetizadas por los osteoblastos que están constituidos por un núcleo proteico en el que se engarzan glucosaminoglucanos. En la matriz osteoide existen al menos cuatro tipos de estas moléculas: condroitín sulfato (el proteoglucano de mayor tamaño, presente sobre todo en las áreas de formación de hueso, donde sirve para reservar espacio para el hueso maduro), hialuronano (que interviene en la morfogénesis ósea), decorina y biglucano (dos pequeños proteoglucanos que actúan como moduladores de factores de crecimiento).

-Proteínas con ácido γ -carboxiglutámico (osteocalcina y proteína del osteoide con ácido γ -carboxiglutámico): este aminoácido modificado se combina con dos iones Ca_2^+ entre sus dos grupos carbonilo. Los osteoblastos sintetizan osteocalcina (una proteína cuyas concentraciones en plasma guardan cierta correlación con la mineralización) y la proteína del osteoide con ácido γ -carboxiglutámico, que inhibe la mineralización del colágeno en tejidos no óseos.

-Proteínas séricas retenidas en el mineral óseo: en el tejido óseo se hallan cantidades significativas de albúmina, inmunoglobulinas, hemoglobina, α 1-antitripsina, β 2-microglobulina, α 2-SH-glucoproteína y lipoproteína Apo A-1.

La fase inorgánica está compuesta por pequeños cristales de un mineral de carácter alcalino, la hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Estos cristales se incrustan entre

las fibras de colágeno para formar un tejido que reúne las características adecuadas de rigidez, flexibilidad y resistencia (Arnett et al 2004, Prieto 2005).

1.1.1 Osteoblastos y osteocitos

Al microscopio óptico, los osteoblastos maduros son células grandes de forma cuboidea, de 20-30 μm de diámetro mayor, con un núcleo ovalado y citoplasma basófilo azulado por su abundante ácido ribonucleico (ARN). Con el microscopio electrónico muestran un notable retículo endoplásmico rugoso, propio de las células que desarrollan una intensa síntesis proteica (Fig. 1).

Desde un punto de vista embriológico, los osteoblastos derivan de células progenitoras multipotenciales (células madre mesenquimales) del estroma medular y residen esencialmente en el tejido óseo y en la médula ósea adyacente. Las células madre mesenquimales originan osteoblastos, fibroblastos, condrocitos, adipocitos y células musculares, algunas de cuyas características fenotípicas son semejantes a las del osteoblasto. La diferenciación a osteoblastos de sus precursores exige la presencia en ellos de los factores de transcripción runx 2, osterix, ATF4 (o CREB 2) y AP1 (factor de transcripción heterodimérico compuesto de proteínas de las familias Fos y Jun) (González Macias et al. 2010).

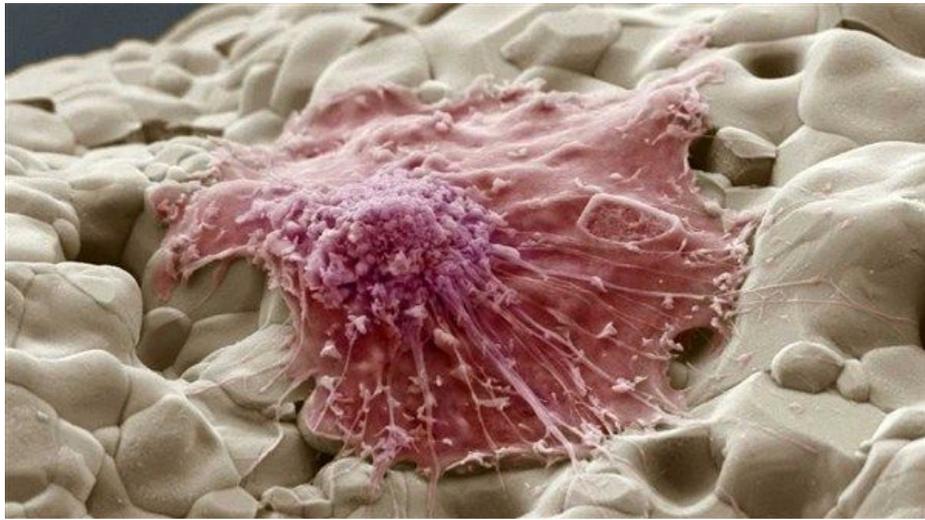


Figura 1. Imagen tridimensional de un osteoblasto (www.pinterest.es).

El desarrollo de los osteoblastos está controlado por dos genes:

a) El CBF A1 (core-binding factor A1), codificador del factor de transcripción así denominado, específico de los progenitores del osteoblasto. Este factor regula la expresión de genes de proteínas específicas de esta célula, como osteopontina, osteocalcina, colágeno tipo I, sialoproteínas óseas y el ligando del receptor-activador del factor nuclear- κ B (RANK-L).

b) El gen *Ihh* (Indian hedgehog) que es igualmente necesario para el desarrollo embrionario del hueso y la actividad de los osteoblastos (Yamaguchi et al. 2000).

Los osteoblastos son células secretoras metabólicamente activas, que expresan proteínas como osteocalcina, osteopontina, osteonectina, otros proteoglicanos y factores señalizadores solubles (BMPs, TGF- β , IGF I y II, IL-1 y PDGF). La expresión de estos productos por parte de los osteoblastos ocurre durante la embriogénesis ósea y durante su mantenimiento (remodelación) y reparación. Las señales que dirigen la mineralización osteoide todavía no han sido bien identificadas (McCarthy et al. 2000).

La principal vía de señalización implicada en ella –aunque no la única– se considera que es el sistema Wnt- β catenina (Baron et al. 2006, Piters et al. 2008). Las proteínas Wnt disponen de un receptor de superficie en el osteoblasto, llamado Frizzled, para el que existe un correceptor (LRP5). Cuando dichas proteínas se unen al complejo Frizzled-LRP5, se evita que actúe un conjunto de proteínas citoplasmáticas cuya función es fosforilar a la β catenina, para que se degrade en el proteosoma. Al evitar este efecto fosforilador, la β catenina se acumula en el citoplasma y pasa al núcleo. En él da lugar a un aumento de los factores de transcripción “factor de las células T/factor estimulador de los linfocitos” (TCF/LEF), que estimulan los genes implicados en la formación ósea, incluyendo el runx 2.

Otras sustancias que estimulan la formación de hueso por el osteoblasto son las proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs) como el factor de crecimiento transformante beta (TGF β), factores de crecimiento insulínico (IGFs), factor de crecimiento fibroblástico (FCF o FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGF, endotelina y la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP).

La vía Wnt- β catenina (Fig. 2) establece un nexo entre las funciones osteoformadora y antiosteoclastogénica de los osteoblastos, ya que la β catenina está implicada en la regulación del equilibrio entre el ligando del receptor activador del factor nuclear y la osteoprotegerina (RANKL/OPG), desviándolo a favor de la segunda. En líneas generales, cabe decir que la activación de la vía en fases tempranas de la vida de las células de estirpe osteoblástica induce formación, mientras que en las fases tardías reduce la osteoclastogénesis. Se ha sugerido que el ligando del LRP5 decide cuál de las dos funciones debe predominar (González Macías et al. 2010).

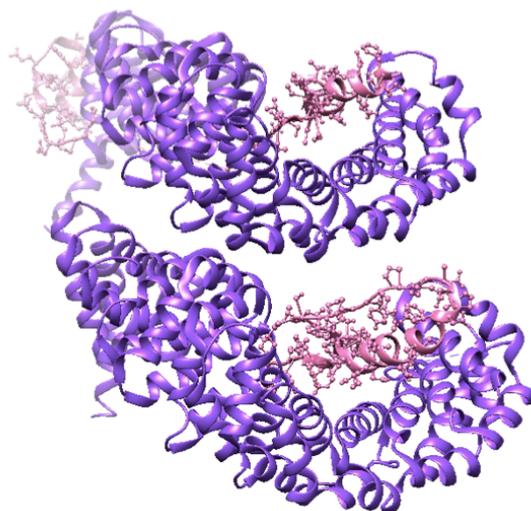


Figura 2. Estructura tridimensional del dominio intracelular de la E-cadherina (rosa) con la β catenina (morado) (www.wikipedia.org).

Aunque los osteoblastos están polarizados hacia el hueso, la liberación de las proteínas de la matriz osteoide no se limita a su polo basal, sino que muchos de ellos van quedando envueltos en tal matriz osteoide, convirtiéndose en osteocitos incluidos en las lagunas que se forman en ella. Junto con ese destino, los osteoblastos pueden derivar a osteocitos de superficie, también conocidos como células limitantes o de revestimiento o pueden morir por apoptosis, esto último constituye el destino de la mayoría de los osteoblastos.

Ambos tipos de osteocitos poseen receptores para la paratohormona (PTH) y expresan *in vivo* ARNm de: actina- β , factores de transcripción c-fos y c-jun, colágeno y proteínas no colágenas, así como el ARNm del factor de crecimiento semejante a insulina I (IGF-I).

En el hueso ya formado, los osteocitos incluidos en las lagunas u osteoplasmas en la matriz mineralizada, poseen forma estrellada (Fig. 3), con numerosas y finas prolongaciones, y están comunicados entre sí por una red de canales, o conductos

calcóforos, bañada por el denominado fluido óseo. Tal red de canales se forma antes de que se mineralice la matriz osteoide. Con microscopía electrónica se ha observado que en el interior de esos canales los osteocitos contactan mediante sus prolongaciones, (Bonewald (A) et al. 2007, Bonewald (B) et al. 2007) que los unen entre sí y con los osteoblastos de superficie mediante “gap junctions”. Se considera que desarrollan una función primordial en la remodelación ósea, ya que están implicados tanto en la puesta en marcha de la unidad de remodelación ósea como en su finalización.

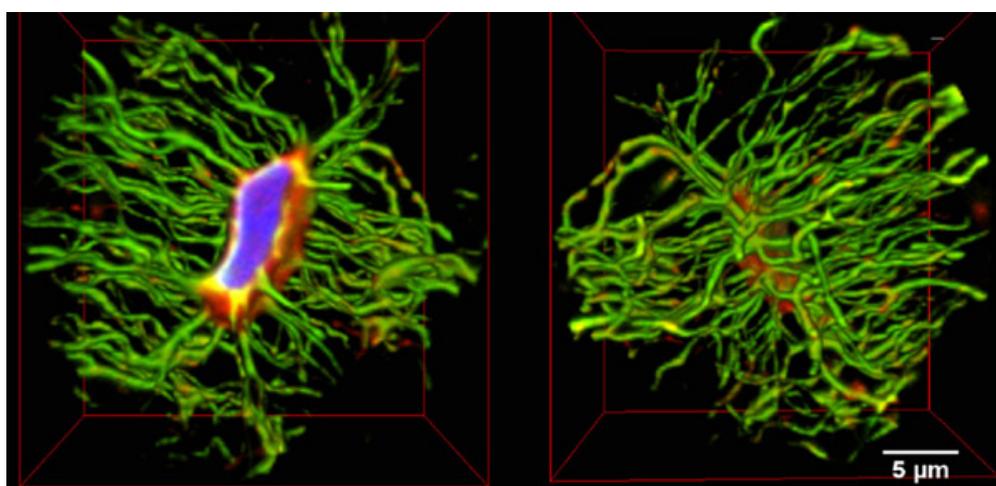


Figura 3. Imagen tridimensional del osteocito intacto (Kamel-ElSayed et al 2015).

Un papel fisiológico primordial de los osteocitos es la detección de estímulos mecánicos, variaciones de tensión y morfología del hueso producidas por las cargas que soportan en su superficie (microfracturas) y su traducción en el remodelado óseo enviando señales a la superficie ósea. De este modo se activan los osteoclastos por mecanismos aún no bien conocidos.

En relación a la apoptosis de los osteocitos, además de determinar el inicio de la resorción ósea, produce por sí misma un aumento de fragilidad por razones desconocidas. Entre los fenómenos que determinan apoptosis de los osteocitos deben señalarse, además de la falta de estímulo mecánico, la falta de estrógenos y los glucocorticoides. Por otra parte, el osteocito parece estar también implicado en la

finalización de la actuación de la unidad de remodelación una vez que esta ha formado la cantidad de hueso necesaria.

El osteoblasto también tiene una función reguladora de la destrucción ósea. El osteoblasto –o sus precursores– poseen capacidad para producir sustancias que estimulan al osteoclasto. En este sentido, el RANKL (Fig. 4) es la más representativa, aunque no la única. El osteoclasto, además, produce una sustancia –la osteoprotegerina (OPG) –(Boyce et al. 2008), que presenta afinidad por el propio RANKL, de forma que se une a él impidiendo que éste acceda al RANK, y por tanto evitando la estimulación del osteoclasto. La OPG actúa como receptor señuelo que compite con el RANK por el RANKL (Teitelbaum et al. 2000).

El comportamiento del osteoclasto varía en función de la relación RANKL/OPG y tiene capacidad para estimular al osteoclasto (función que desarrolla cuando se inicia la actividad de una unidad de remodelación), así como para inhibirlo (Mundy et al. 2006).

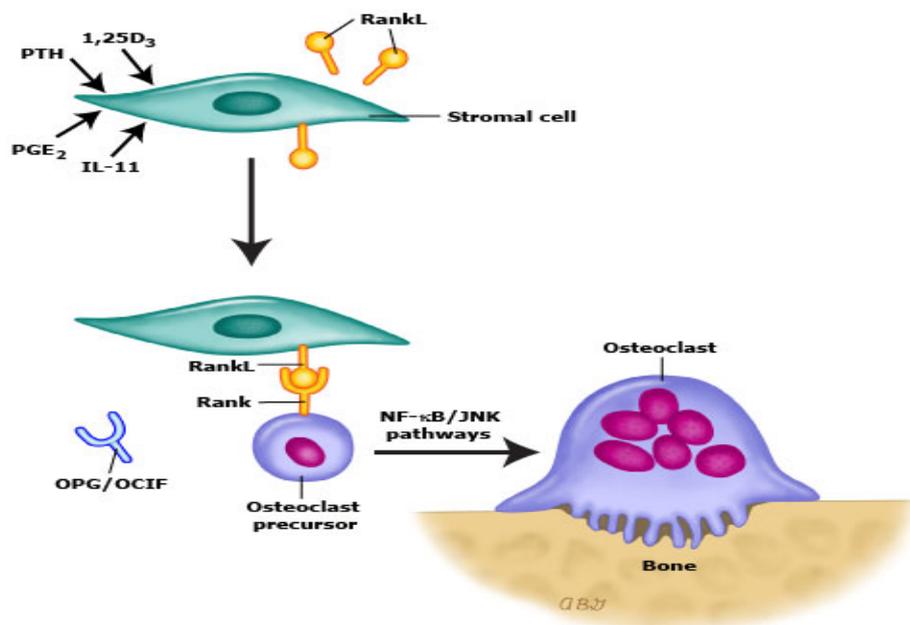


Figura 4. RANKL y formación del osteoclasto (© 2019 UpToDate).

1.1.2 Osteoclastos

El osteoclasto (Fig. 5) es una célula multinucleada que procede de las células madre hematopoyéticas, las cuales van a dar lugar a través de progenitores mieloides a los monocitos circulantes y a los macrófagos tisulares. Los osteoclastos y sus precursores son una población altamente dinámica. Los mecanismos que controlan su migración y llegada a las superficies óseas residen esencialmente en el tejido óseo y en la médula ósea adyacente.

El órgano diana va a definir las características finales de los osteoclastos (células de Küpffer en el hígado, macrófagos alveolares en el pulmón, microglía en el sistema nervioso central, histiocitos en el tejido conectivo, células dendríticas y macrófagos en órganos linfoides y osteoclasto en hueso), emitiendo diferentes señales que van a determinar sus diferentes cualidades morfológicas y funcionales.

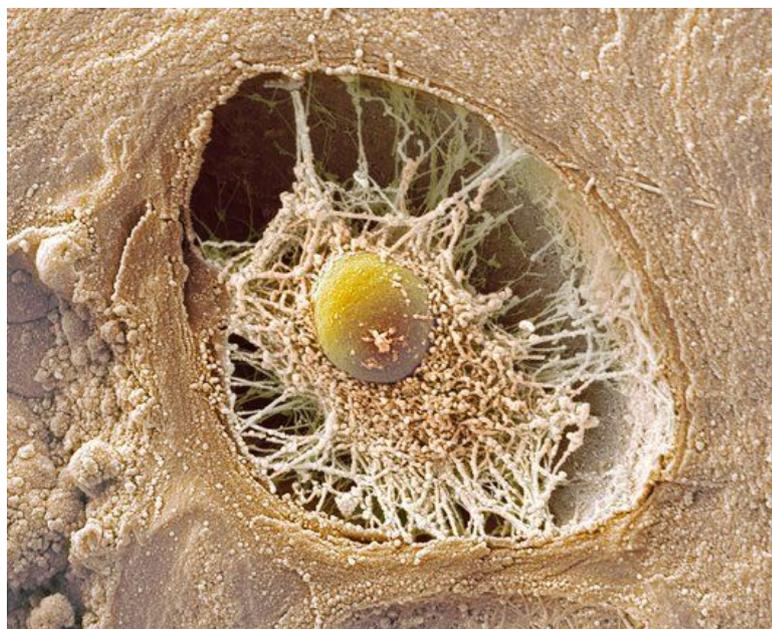


Figura 5. Imagen tridimensional de un osteoclasto (www.pinterest.es)

El órgano diana va a definir las características finales de los osteoclastos (células de Küpffer en el hígado, macrófagos alveolares en el pulmón, microglía en el sistema

nervioso central, histiocitos en el tejido conectivo, células dendríticas y macrófagos en órganos linfoides y osteoclasto en hueso), emitiendo diferentes señales que van a determinar sus diferentes cualidades morfológicas y funcionales.

En la Figura 6 se puede observar como la expresión de (PU-1), es un factor de transcripción requerido para la generación de progenitores de las series linfoides y granulocito-macrofágicas que actúa en fases muy tempranas de la diferenciación mieloide, y el factor de transcripción asociado a la microftalmía (MITF) son el evento inicial que caracteriza a la población de precursores mieloides que se va a diferenciar en osteoclastos. Estos dos factores de transcripción provocan la expresión del receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) el cual, tras su unión al ligando, induce la expresión de RANK. Este hecho es definitivo para la formación de osteoclastos maduros, tras la fusión citoplasmática, no nuclear, gobernada por proteína transmembrana específica de células dendríticas (DC-STAMP) Arboleya et al. 2014.

En la diferenciación del osteoclasto el RANKL juega un papel primordial en los procesos que se desarrollan en la célula del estroma y en los osteoblastos. De hecho, las células estromales y osteoblastos son los objetivos de la mayoría de los agentes osteoclastogénicos que ejercen su efecto mediante el aumento de la expresión del RANKL y aumentan la cantidad de esta molécula en relación con la de OPG. Uno de esos agentes osteoclastogénicos es la hormona paratiroidea (PTH). El exceso de PTH se caracteriza por osteoclastogénesis acelerada, sin embargo, los osteoclastos carecen de receptores de PTH de alta afinidad.

Se sabe que la PTH interactúa con receptores en los osteoblastos y en ciertos estromas celulares que producen el factor RANKL osteoclastogénico (Fig. 7). Del mismo modo, 1,25-dihidroxitamina D3, la forma biológicamente activa de vitamina

D3, que previamente se creía que ejercía su efecto osteoclastogénico promoviendo directamente la diferenciación de precursores de osteoclastos, probablemente actúa induciendo células estromales y/o expresión de osteoblastos de RANKL (Teitelbaum 2000).

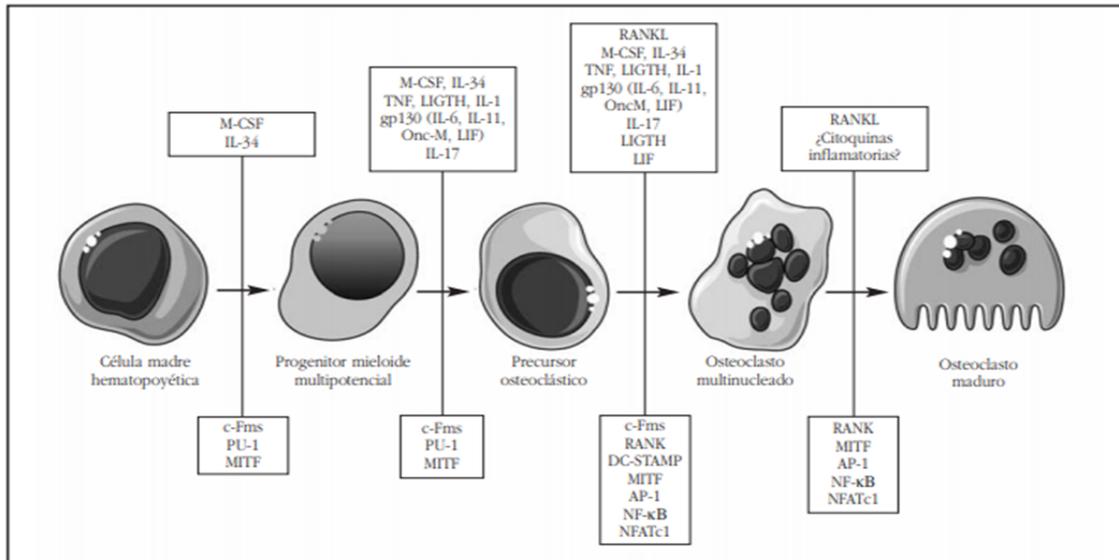


Figura 6. Etapas madurativas del osteoclasto desde la célula madre hematopoyética. En la parte superior aparecen las citoquinas principales implicadas en el proceso y en la parte inferior los factores de transcripción y proteínas transmembrana (Arboleya et al. 2014).

El osteoclasto para destruir hueso adopta una morfología característica, en la que, la parte de la membrana que se pone en contacto con la superficie ósea adopta una forma rugosa. Dicha superficie está constituida por unas microvellosidades a las que se vierten hidrogeniones que eliminan el componente mineral y enzimas (principalmente catepsina K) con capacidad para destruir colágeno.

A fin de que dichas sustancias permanezcan entre el osteoclasto y la superficie ósea desarrollando su función, en la periferia de la zona rugosa se forma un anillo cuya superficie tiene la propiedad de unirse íntimamente al hueso; el resultado es que en el

interior de dicho anillo queda un espacio sellado, del que los hidrogeniones y los enzimas no pueden escapar. El anillo está principalmente constituido por actina, y la razón por la que su superficie tiene apetencia por el hueso es que posee moléculas de integrina $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, que tienden a unirse a secuencias RGD (arginina-glicina-aspartato) presentes en diversas proteínas del hueso (vitronectina, fibronectina, osteopontina). Tanto en la formación del anillo de actina como en la de la superficie rugosa, juega un papel fundamental el citoesqueleto de la célula. La configuración que adopta éste, además, marca el camino a unas vesículas citoplasmáticas que se dirigen a las microvellosidades para liberar en ellas su contenido y verterlo al espacio sellado, donde ejercerán su efecto osteodestructivo (González Macías et al. 2010).

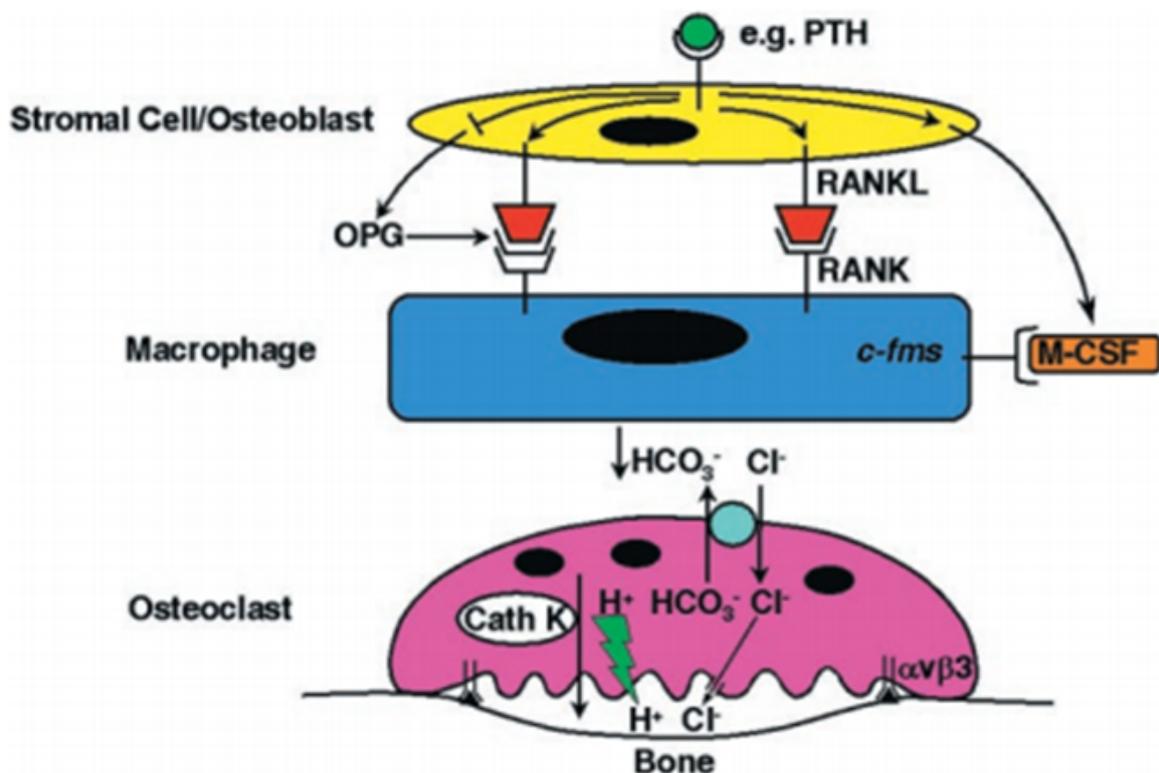


Figura 7. Mecanismos de osteoclastogénesis y resorción ósea osteoclástica (Teitelbaum 2000).

1.2 PRINCIPALES MEDIADORES DEL METABOLISMO ÓSEO

1.2.1 Vitamina D

Cuando se habla de vitamina D de forma genérica se hace referencia tanto a la vitamina D₃ (fisiológica en el ser humano) como a la vitamina D₂ (radiación ultravioleta). Alrededor del 90% de la vitamina D del organismo proviene de la transformación del 7-dehidrocolesterol en previtamina D₃ y posteriormente en vitamina D₃ por la acción de la radiación ultravioleta B (UVB) del sol sobre la piel. El 10-20% restante se obtiene por absorción intestinal, bien a partir de la dieta, o bien por la toma de suplementos (Willet et al. 2005).

En el hígado se produce una hidroxilación para formar la 25(OH) D. Posteriormente, en la membrana plasmática de las células tubulares renales, la 25(OH) D es liberada y dirigida a la mitocondria donde es transformada en 1,25(OH)₂D (metabolito hormonalmente activo del sistema endocrino de la vitamina D), la cual tiene como función endocrina principal mantener la homeostasis del calcio, denominada función calciotropa (Lips 2006).

Este equilibrio (Fig. 8) es primordial para que diversas funciones metabólicas sean llevadas a cabo con normalidad como es el caso de la transmisión muscular o controlar que la mineralización ósea se produzca correctamente. Su función calciotropa la realiza actuando en las células intestinales, paratiroideas, óseas y renales. (Gómez de Tejada et al. 2011, González Macias et al. 2010).

La 25(OH) D tiene una vida media larga, de dos o tres semanas, por lo que se emplea para evaluar el estado corporal de vitamina. Cuando se produce deficiencia de vitamina D, la absorción de calcio disminuye un 15% (hasta un 60% la de fósforo),

disminuyendo así el calcio sérico ionizado. Este descenso es detectado por los sensores de calcio de las glándulas paratiroides, las cuales responden con un aumento de PTH, cuya función es mantener los niveles séricos de calcio, actuando en el riñón y en el hueso, donde estimula la resorción ósea.

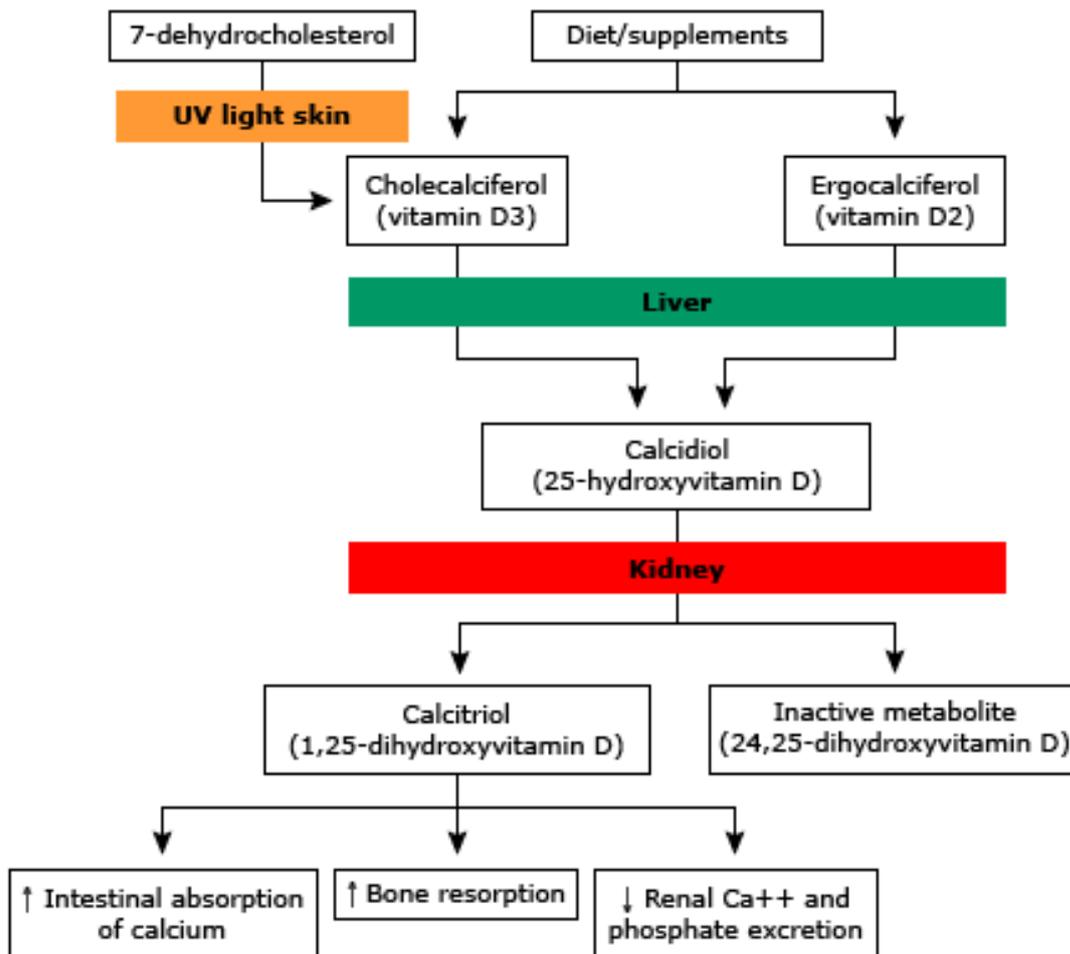


Figura 8. Vías de la síntesis de la vitamina D (© 2019 UpToDate).

En el riñón, la PTH reabsorbe el calcio filtrado (tanto en el túbulo distal como en el proximal) y disminuye la reabsorción de fósforo, dando lugar a fosfaturia e hipofosfatemia. La PTH y la hipofosfatemia estimulan a su vez con gran potencia la producción renal de 1,25(OH)₂D. Cuando el aporte de calcio es inadecuado el aumento

de los niveles de 1,25(OH)₂D ayuda a mantener la homeostasis del calcio y actúa sobre los receptores para la vitamina D (VDR-vitamina D receptor) de los osteoblastos en los que induce de modo semejante a la PTH la formación de RANKL y con esto produce reabsorción ósea por parte de los osteoclastos para la homeostasis del calcio (Gómez de Tejada et al. 2011, González Macias et al. 2010, Lieben et al. 2012).

Cuando los niveles de 25(OH)D son muy reducidos no se produce una correcta absorción de calcio a nivel intestinal, ni hay sustrato suficiente para la conversión de la 1,25(OH)₂D, incluso con niveles de PTH muy altos. (Need et al.2008, Lips 2001). Se consideran valores normales de la 1,25(OH)₂D (Endres et al. 1999, Bringhurst et al. 1998).

- En hombres <16 años: 24-86 pg/mL.
- En hombres ≥16 años: 18-64 pg/mL.
- En mujeres <16 años: 24-86 pg/mL.
- En mujeres ≥16 años: 18-78 pg/mL

Durante muchos años se ha pensado que la transformación de la 25(OH) D en 1,25(OH)₂ D se producía únicamente en el riñón mediante la enzima 25(OH)D1 α -hydroxylasa pero hoy día se ha encontrado esta enzima en diferentes tejidos del organismo. Además, hay numerosas evidencias de que la vitamina D está relacionada con la regulación de la respuesta del sistema inmune (modula la función de macrófagos, linfocitos B y T activados entre otras acciones). (Zehnder et al. 2001, White 2008).

La mayoría de tejidos y células, normales o neoplásicas, como músculo, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, páncreas, piel o el sistema inmune poseen VDR y enzimas activadoras del 25(OH)D en estas localizaciones no reguladas por la PTH para sintetizar 1,25(OH)₂D. Por otra parte, la 1,25(OH)₂D se une a su VDR,

y regula la transcripción de aproximadamente un 3% del genoma humano (Gómez de Tejada et al. 2011, González Macías et al. 2010).

En la literatura revisada (Gómez de Tejada et al. 2011, Lips et al 2001) se describe un estado carencial generalizado a nivel mundial de vitamina D. La mayoría de la población española no alcanza los niveles óptimos. Dependiendo del tipo de población estudiada y del punto de corte, la prevalencia de esta deficiencia (< 20ng/ml) oscila entre el 30% en los jóvenes y el 87% en los ancianos institucionalizados, siendo en las edades intermedias (adultos, postmenopausia) y en ancianos no institucionalizados entre un 50 y un 70%.

Recientemente se ha definido el nivel óptimo de vitamina D como la concentración suficiente de vitamina D en la que los niveles séricos de PTH no se vean elevados ni disminuidos con la toma de suplementos de vitamina D (Lips et al. 2001).

La deficiencia de vitamina D cuando es prolongada y severa cursa con osteomalacia generando una mineralización deficiente del hueso neoformado, mientras que una deficiencia menos severa de vitamina cursa con un hiperparatiroidismo secundario con el consecuente aumento del turnover óseo y una disminución de la densidad ósea principalmente del hueso cortical (Lips et al. 2001).

1.2.2 Paratohormona (PTH)

Es una hormona peptídica que desarrollan las glándulas paratiroides. La PTH es una de las tres hormonas clave que modulan la homeostasis del calcio y el fósforo; las otras dos son el calcitriol (1,25-dihidroxitiamina D) y el factor de crecimiento

fibroblástico 23 (FGF23). El control minuto a minuto de la concentración sérica de calcio ionizado (Fig. 9 y 10) está exclusivamente mediado por la PTH, manteniendo la concentración de este catión divalente dentro de un estrecho rango a través de la estimulación de la reabsorción renal de calcio tubular y la resorción ósea (Ghada et al 2017).

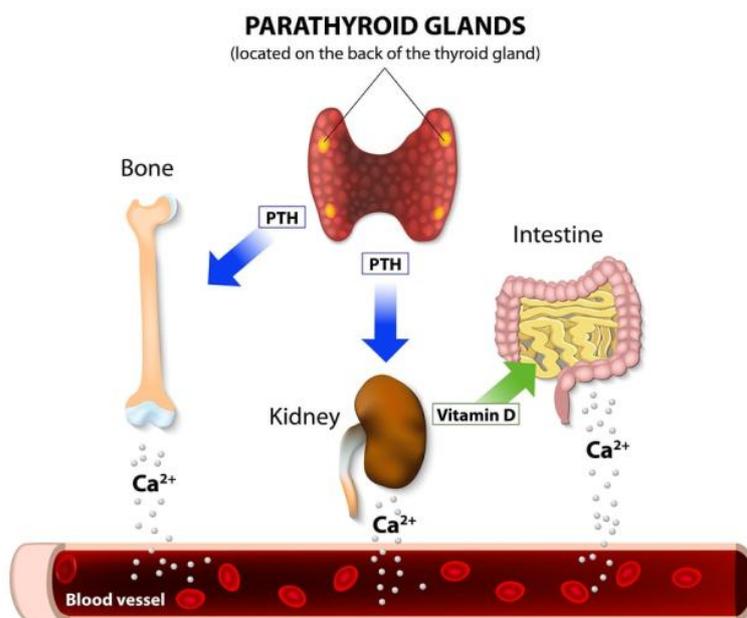


Figura 9. Imagen esquemática de la acción de la PTH en la homeostasis del calcio (www.selfhacked.com).

La PTH parece desarrollar fundamentalmente un efecto estimulador de la destrucción/formación ósea para la homeostasis del calcio. Acciones endocrinas que podríamos denominar “tradicionales” o “clásicas”.

Se ha comprobado que la PTH aumentada o la administrada de forma mantenida produce la estimulación de la destrucción ósea. Tal efecto lo realiza aumentando en los osteoblastos la expresión de RANKL, que se une al receptor RANK de la membrana plasmática de los osteoclastos, induciendo su maduración. Los osteoclastos maduros se

unen entonces a la superficie ósea para iniciar su acción reabsortiva al liberar sobre ella ácido clorhídrico y colagenasa. El calcio y el fósforo liberados en este proceso pasan a la circulación, y de esta manera aumentan los niveles séricos.

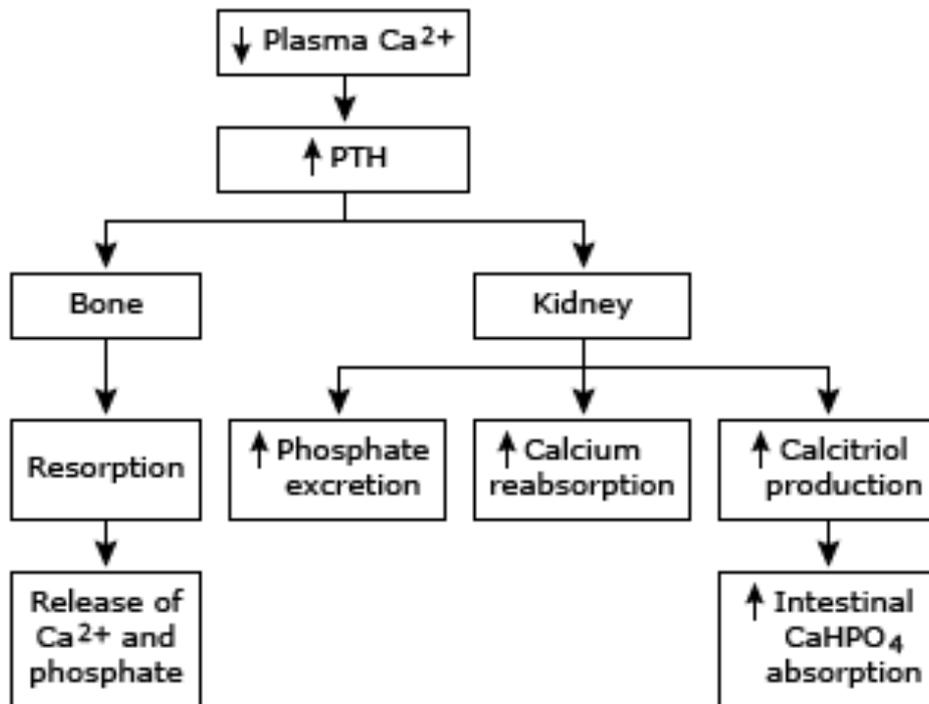


Figura 10. Efecto de la PTH sobre el metabolismo del calcio y el fosfato. El efecto neto es un aumento en la concentración de calcio en plasma sin ningún cambio o una disminución en la concentración de fosfato en plasma (© 2019 UpToDate).

Por otro lado, se ha visto que la administración de la PTH de forma intermitente estimula la formación ósea. Las razones de estas diferencias no son bien conocidas y se ha denominado efecto osteoformador o anabólico. Se distinguen dos fases: una primera, de unos meses de duración, en que únicamente está incrementada la actividad de los osteoblastos, con el consiguiente efecto osteoformador. Seguido de una segunda fase en que está aumentada tanto la actividad de los osteoblastos como la de los osteoclastos

con un aumento del recambio óseo con balance positivo, cuyo resultado es también osteoformador.

La PTH ejerce un efecto directo a través de diversos mecanismos produciendo el aumento del número de osteoblastos, estimulando su diferenciación e inhibiendo su apoptosis. Entre los factores estimuladores de los osteoblastos se han descrito algunas proteína Wingless e Int, (Wnt), la proteína morfogenética 2 (BMP2), factor de crecimiento insulínico tipo 1, el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2), el factor de crecimiento transformante beta (TGF β) y el 1,25(OH) 2D, que, tras ser sintetizado en el riñón bajo el estímulo de la PTH, estimulando a su vez los osteoblastos de forma endocrina(González- Macias et al. 2010, Lips et al. 2001).

Lips et al. 2007 indican que la hipovitaminosis D cursa con un hiperparatiroidismo secundario que aumenta la renovación ósea y consecuente se pierde masa ósea, en casos severos de osteomalacia (<50nmol/L).

1.2.3 Calcio

El calcio circula en diferentes formas a nivel sérico, aproximadamente el 40% del calcio circula unido a la albúmina, 15% circula formando un complejo con citrato, sulfato o fosfato y el 45% restante como calcio ionizado (o libre).

El equilibrio de calcio está mediado principalmente por la hormona paratiroidea (PTH) y el calcitriol (1,25-dihidroxitamina D), que afectan la absorción intestinal y la resorción y excreción urinaria también juegan un papel relevante el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), la calcitonina y los estrógenos. Estos mediadores interactúan entre sí para regular la concentración de calcio en plasma.

1.3 PRINCIPALES PATOLOGIAS ÓSEAS TRATADAS MEDIANTE FARMACOS ANTIREABSORPTIVOS.

1.3.1 Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la micro arquitectura del hueso (Fig. 11), lo que determina un aumento de la fragilidad ósea y una mayor tendencia a las fracturas por consecuencia de una alteración en el fenómeno de renovación ósea. Dicha disfunción se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de lo que conocemos como “balance negativo”; la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación, que da lugar a lo que se designa como “aumento del recambio óseo”. Un hueso osteoporótico se dice que tiene “balance negativo o hambre de calcio” por lo que tradicionalmente se ha tratado con suplementos de vitamina D, calcio, ejercicio moderado y en los casos de riesgo de fractura con fármacos antireabsortivos (González- Macias et al. 2010).

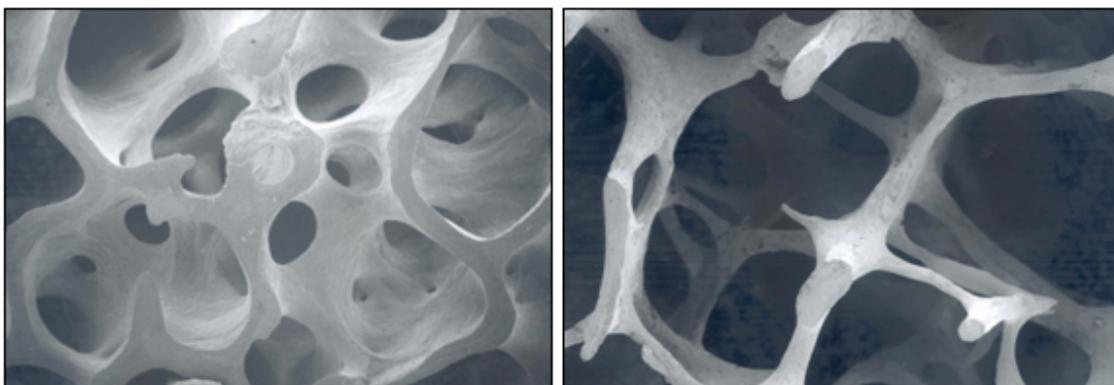


Figura 11. Imágenes tridimensionales de hueso esponjoso de un individuo normal (izquierda) y un paciente con osteoporosis (derecha) (© 2019 UpToDate).

Los principales factores de riesgo son:

- Edad avanzada
- Fractura previa
- Terapia con glucocorticoides
- Antecedentes familiares de fractura de cadera
- Bajo peso corporal
- Hábito tabáquico
- Osteoporosis secundaria (hipogonadismo o menopausia prematura, malabsorción, patología crónica hepática, patología inflamatoria intestinal)

La osteoporosis tiene una mayor prevalencia en mujeres posmenopáusicas. Hay numerosas guías clínicas y recomendaciones existen con respecto a la evaluación y el tratamiento de la osteoporosis en esta población, por otro lado, la osteoporosis masculina también ha ganado atención como un problema creciente de salud pública (Harold eta al 2018).

1.3.2 Metástasis óseas

Las metástasis óseas son una manifestación común de recidiva a distancia de muchos tipos de cánceres sólidos, especialmente los de pulmón, mama y próstata (Mundy 2002). El hueso es el tercer órgano más comúnmente afectado por la metástasis, después del pulmón y el hígado; además, el hueso puede ser una localización primaria o secundaria de afectación de la enfermedad en pacientes con linfoma.

Las metástasis óseas son una importante fuente de morbilidad. Los eventos relacionados con el esqueleto que se deben a metástasis óseas pueden incluir dolor, fractura patológica, hipercalcemia y compresión de la médula espinal. En una amplia variedad de tumores que involucran al hueso, la frecuencia de metástasis óseas se puede reducir mediante el uso de inhibidores de osteoclastos, como bisfosfonatos o denosumab.

Los inhibidores de osteoclastos (incluidos los bisfosfonatos y el denosumab) están indicados para el tratamiento de la enfermedad ósea metastásica en la mayoría de los pacientes con tumores sólidos. Los inhibidores de osteoclastos ralentizan o revierten la progresión de metástasis esqueléticas. Además, tienen beneficio analgésico aunque éste es modesto. En varios ensayos, el denosumab ha demostrado ser moderadamente superior a los bisfosfonatos en la eficacia analgésica. Sin embargo, la eficacia analgésica de todos estos agentes es limitada y no se recomiendan como agentes de primera línea para tratar metástasis óseas dolorosas (Pockett et al. 2010. Coleman 2006).

1.3.3 Enfermedad ósea de Paget

La enfermedad ósea de Paget, también conocida históricamente como osteítis deformante, es un trastorno focal del metabolismo óseo que ocurre durante el envejecimiento del esqueleto que se caracteriza por una tasa acelerada de remodelación ósea, lo que resulta en un sobrecrecimiento de hueso en sitios únicos (monostótica) o múltiples (poliostótica) y una alteración de la integridad del hueso afectado (Fig. 12). Las áreas comúnmente afectadas incluyen el cráneo, la columna vertebral, la pelvis y los huesos largos de la extremidad inferior.



Figura 12. Fémur izquierdo con enfermedad ósea de Paget (© 2019 UpToDate).

Las dos principales manifestaciones clínicas de la enfermedad ósea de Paget son el dolor debido a la lesión en el hueso en sí o por las consecuencias secundarias del sobrecrecimiento óseo y las deformidades en las áreas afectadas, como la osteoartritis o la compresión nerviosa. También pueden sufrir fracturas, tumores óseos, enfermedad neurológica o alteraciones en la homeostasis del calcio y fósforo (Julia et al. 2018).

Se cree que la enfermedad ósea de Paget, es una enfermedad del osteoclasto, que se caracteriza por un ritmo acelerado de remodelación ósea que da lugar a un sobrecrecimiento de hueso en sitios seleccionados y una alteración de la integridad del hueso afectado. La evidencia de que el osteoclasto juega un papel fundamental en la

enfermedad ósea de Paget se puede asociar a las siguientes anomalías que sufren los osteoclastos (Seton et al. 2007).

Los bisfosfonatos como el zolendronato, pamidronato, risedronato, alendronato, ibandronato y neridronato son los principales fármacos utilizados para el tratamiento inicial de la enfermedad de Paget. Los bisfosfonatos no nitrogenados y la calcitonina se usan con menos frecuencia (Ralston et al 2008, Siris et al. 2006).

1.3.4 Mieloma

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la proliferación neoplásica de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal. Las células plasmáticas proliferan en la médula ósea y a menudo resultan en una extensa destrucción esquelética con lesiones osteolíticas, osteopenia y/o fracturas patológicas.

El diagnóstico de mieloma múltiple a menudo se sospecha debido a una o más de las siguientes situaciones clínicas (Kariyawasan et al. 2007, Rajkumar et al. 2018):

- Dolor óseo con lesiones líticas descubiertas mediante exámenes radiológicos de rutina o por diferentes técnicas de imagen.
- Un aumento en la concentración total de proteína sérica y / o la presencia de una proteína monoclonal en la orina o el suero.
- Signos o síntomas sistémicos sugestivos de malignidad, como anemia de origen desconocido.
- Hipercalcemia, que es sintomática o descubierta de manera incidental.
- Insuficiencia renal aguda

Los bisfosfonatos son una parte esencial del tratamiento de las lesiones esqueléticas en pacientes con MM. No reparan el daño óseo existente pero evitan el desarrollo de nuevas lesiones. Para pacientes con MM que tienen una o más lesiones en radiografías esqueléticas, se recomienda el uso de terapia con bisfosfonatos, que se administrará junto a otras terapias dirigidas a las células plasmáticas malignas. Una revisión sistemática Cochrane de 2012 (Mhaskar et al 2012) demostró que, cuando se comparó con placebo o ningún tratamiento, la terapia con bisfosfonatos produjo los siguientes efectos beneficiosos:

- Prevención de fracturas vertebrales
- Menos eventos relacionados con el esqueleto
- Mejor control del dolor relacionado con el esqueleto

1.4 OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR MEDICACIÓN (ONMRM)

La osteonecrosis de los maxilares por medicación (ONMRM) fue descrita por primera vez hace ya más de una década y su fisiopatología aun no se conoce en profundidad (Marx 2003, Ruggiero et al. 2004).

ONMRM es una patología que disminuye claramente la calidad de vida del paciente con una gran morbilidad. La principal medicación antireabsortiva causante de esta patología son los bisfosfonatos (BFs) pero en el año 2014 se consensuó añadir otros dos tipos de fármacos causantes de ONMRM de los maxilares. Los inhibidores del Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand (RANKL) conocido como

denosumab, un anticuerpo monoclonal humano inhibidor del RANK y fármacos antiangiogénicos (Ruggiero et al. 2014).

1.4.1 Diagnóstico de ONMRM

La forma más extendida para distinguir la ONMRM de otras entidades patológicas es siguiendo los criterios propuestos por la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) que se mantienen sin cambios desde el original “Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws”, que fue aprobado por el Board of Trustees en Septiembre del 2006 (Ruggiero et al. 2009) en 2014 se actualizó manteniendo sin cambios los criterios clínicos pero introduciendo un grupo mayor de fármacos relacionados con la ONMRM “American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update” (Ruggiero et al. 2014) (Fig. 13).



Figura 13. Imagen clínica y radiográfica de ONMRM presente en mandíbula izquierda.

Se considerará que los pacientes padecen ONMRM si están o han estado en tratamiento antireabsortivos si hay una exposición ósea en región maxilofacial de más de 8 semanas de evolución sin historia previa de radioterapia en región maxilomandibular.

1.4.2 Estadios de la ONMRM

Ruggiero et al. 2014 estableció una clasificación para la ONMRM dividiéndola en diferentes estadios en función de sus características:

➤ **Paciente de Riesgo: no hay hueso necrótico expuesto aparente.**

Paciente que ha sido tratado mediante bisfosfonatos intravenosos o terapia antireabsortiva o antiangiogenica oral.

➤ **Estadio 0: sin evidencia de hueso necrotico expuesto aparente pero con síntomas no específicos o con ciertos hallazgos clínicos y radiológicos.**

Síntomas no específicos:

- Dolor dental sin posibilidad que diagnosticar origen dentario.
- Dolor en la región mandibular con posible irradiación a región temporo-mandibular.
- Dolor en senos maxilares con posible engrosamiento y/o inflamación de pared interna sinusal.
- Alteraciones en función neurosensorial.

Hallazgos clínicos:

- Movilidad dentaria en ausencia de enfermedad periodontal que pueda explicar la movilidad dentaria aumentada.

- Fistula no asociada a origen dentario.

Hallazgos radiológicos:

- Pérdida ósea alveolar en ausencia de enfermedad periodontal.
- Cambios en el patrón óseo trabecular y ausencia de generación de hueso nuevo tras exodoncias.
- Engrosamiento de lámina dura y disminución del espacio del ligamento periodontal.

Estos hallazgos no específicos pueden suceder en pacientes con antecedentes de enfermedad en diferentes estadios que ya han cicatrizado y no hay evidencia clínica de hueso necrótico expuesto.

- **Estadio 1: evidencia clínica de hueso necrótico expuestos o fistula de origen óseo sin sintomatología y sin síntomas de infección.**

Estos pacientes también pueden presentar evidencias de estadio 0 en hueso alveolar.

- **Estadio 2: evidencia clínica de hueso necrótico expuesto o fistula de origen óseo y con síntomas de infección.**

Estos pacientes sufren clara sintomatología y pueden presentar evidencias clínicas de Estadio 0 en regiones del hueso alveolar.

- **Estadio 3: evidencia clínica de hueso necrótico expuesto o fistula de origen óseo y con síntomas de infección y por lo menos cumple uno de estos signos:**

- Hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región alveolar.
- Fractura patológica.
- Fistula extraoral.
- Comunicación nasal o antral
- Osteolisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o seno maxilar

1.4.3 Factores de riesgo asociados con ONMRM

En los pacientes que toman antireabsortivos orales el riesgo de sufrir ONMRM de los maxilares aumenta con: tiempo de exposición al fármaco, medicación concomitante (corticoides, quimioterapia), tabaco, prótesis dental mal ajustada y presencia de inflamación crónica de los tejidos orales (enfermedad periodontal, mala higiene oral) y es también de vital importancia el estado general del paciente.

➤ Factores de riesgo relacionados con la medicación

El tiempo de exposición al fármaco (Henry et al. 2011):

Para los pacientes osteoporóticos que toman bisfosfonatos orales, la prevalencia de ONMRM aumenta en tiempo, desde casi 0% al inicio hasta 0,21% después de al menos 4 años de exposición a BP. La duración media de la exposición al fármaco en pacientes con ONMRM fue 4,4 años y para pacientes sin ONMRM, la exposición media a los BP orales fue de 3,5 años (Lo et al. 2010; fda.gov/2011).

➤ Factores locales

Tratamiento dental

La cirugía se considera el factor de riesgo más importante para desarrollar ONMRM. Varios estudios han informado que en pacientes con ONMRM, las exodoncias son factor predisponente. Del 52 al 61% de los casos de ONMRM se pueden atribuir a este factor precipitante.

Factores anatómicos

La ONMRM es más probable que aparezca en la mandíbula (73%) que en el maxilar (22,5%), pero puede aparecer en las en ambas regiones maxilar superior y

mandíbula (4,5%). El uso de prótesis removible se ha asociado con un mayor riesgo de ONMRM (Vahtsevanos et al. 2009).

Patología oral concomitante

La enfermedad dental inflamatoria preexistente, como enfermedad periodontal o patología periapical, es un claro factor de riesgo. Dado que el tratamiento común de la enfermedad dental inflamatoria es la exodoncia, la relación con enfermedad dental preexistente puede ser un factor que sea difícilmente medible (Ruggiero et al. 2014).

1.4.4 Principales fármacos antireabsortivos

1.4.4.1 Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos (BFs) son potentes inhibidores de los osteoclastos siendo de primera elección en patologías que afectan al metabolismo óseo. Se estima en el Advisory Task Force on BP Related Osteonecrosis of Jaws del año 2007 que se prescriben más de 190 millones de dosis de estos fármacos en todo el mundo.

Los BFs pueden ser administrados por vía oral (VO) y/o intravenosa (IV). Por VO son utilizados normalmente en pacientes osteoporóticos. Por vía IV a mayores dosis son capaces de controlar la actividad reabsortiva de las metástasis óseas o de la enfermedad ósea de Paget. En ambos casos están asociados a la aparición de la ONMRM y a otros efectos adversos (Madrid et al. 2009).

Bisfosfonatos simples

Principio Activo	Vía de administración	Potencia relativa comparado con el etidronato
Etidronato	Oral	× 1
Clodronato	Oral/IV	× 10
Tiludronato	Oral	× 10

Bisfosfonatos nitrogenados

Pamidronato	IV	× 100
Alendronato	Oral	× 1000
Acido Zoledronico	IV	× 10000
Ibandronato	IV/Oral	× 5000
Risedronato	Oral	× 5000

Tabla 1. Principales bisfosfonatos utilizados.

Todos los fármacos de la familia de los bisfosfonatos tienen una estructura nativa en común que es el pirofosfato. Entre ellos se diferencian dos grupos: los que contienen nitrógeno y los que no (Tabla 1 y Fig. 14). Los nitrogenados son más tóxicos y potentes antireabsortivos. Los mecanismos de acción de ambos grupos son similares gracias a su estructura nativa, aunque encontramos importantes diferencias. Los BFs nitrogenados son alendronato, ibandronato, risedronato, pamidronato y zoledronato. Estos son los más potentes, actúan inhibiendo la farnesildifosfato sintasa (FDFS) enzima clave en la vía de señalización del mevalonato. Así, primero, se evita la prenilación de las guanosina trifosfatasa (GTPasas), que son esenciales para la función de los osteoclastos, y segundo, se acumulan isopentenil difosfatos dentro de los osteoclastos provocando su muerte (Russell 2011, Gong et al. 2011).

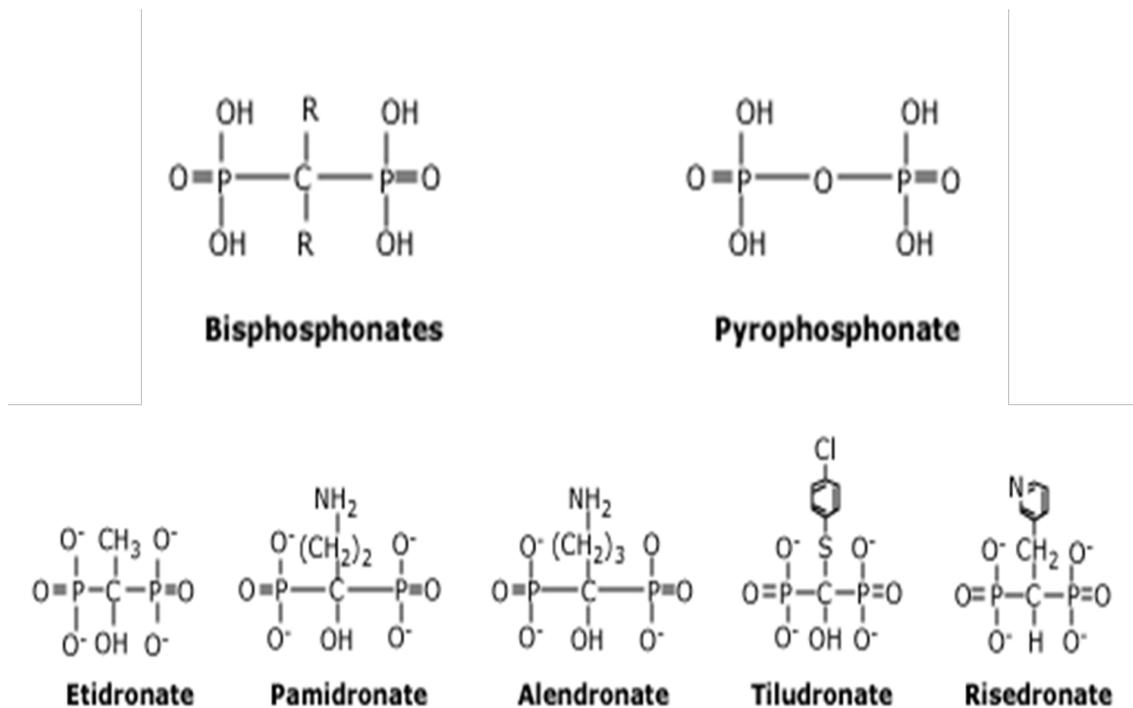


Figura 14. Diferentes estructuras químicas de los bisfosfonatos (© 2019 UpToDate).

Los bisfosfonatos no nitrogenados provocan la apoptosis de los osteoclastos inhibiendo la asimilación de ATP, evitando en ambos casos la reabsorción ósea (Van Beek et al. 1999, Rogers. 2004, Dunford. 2008).

Los pirofosfatos también son potentes inhibidores de la remineralización pudiendo causar osteomalacia. Los bisfosfonatos nitrogenados más alejados de su estructura nativa necesitan dosis 1000 veces mayores para inhibir la mineralización que para inhibir la desmineralización. Por lo que los bisfosfonatos nitrogenados utilizados en la actualidad inhiben la reabsorción ósea pero no causan osteomalacia (Drake et al. 2008, Chavassieux et al. 1997).

1.4.4.2 Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 anti RANKL que impide el acoplamiento del RANKL con su receptor RANK, responsable de la activación del factor nuclear NF- κ B en las células de estirpe osteoclástica. Como consecuencia se reduce la formación, la actividad y la supervivencia de los osteoclastos, inhibiendo la resorción ósea. En el 2010 se publicaron los primeros casos de ONMRM de los maxilares relacionados con el tratamiento con denosumab en el tratamiento de la osteoporosis y procesos oncológicos con metástasis óseas (Aghaloo et al. 2010, Owosho et al. 2016, Delmas 2008, Cummings et al. 2009).

Principalmente se encuentran dos tipos de denosumab, uno para el tratamiento de la osteoporosis y otro para prevenir procesos óseos en pacientes oncológicos (Uyenne et al. 2014). A modo semejante que los bisfosfonatos actúa inhibiendo la actividad osteoclástica, dando lugar una disminución de la reabsorción ósea y de este modo aumenta la densidad ósea (Delmas 2008).

Desde de que se comenzó el uso del denosumab mediante diferentes publicaciones se ha alertado de la aparición de ONMRM asociada al uso de este tipo de fármacos tanto en pacientes osteoporóticos como oncológicos (Aghaloo et al. 2010, Taylor et al. 2010, Van den Wyngaert et al. 2011, Saad et al. 2012, Smith et al. 2012, Boquete-Castro et al. 2016). En los casos de pacientes oncológicos el perfil de seguridad del denosumab es similar al del zolendronato con un leve aumento del riesgo de ONMRM 1,9% vs 1,2% (Manzaneque et al. 2017, Stopeck et al. 2016, Ford et al. 2013).

1.4.4.3 Antiangiogénicos

El bevacizumab y el sunitinib son un grupo de fármacos que actúan a diferentes niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), utilizados en tratamiento de diferentes tipos de procesos oncológicos (Hamadeh et al. 2015).

1.4.4.3.1 Bevacizumab

Bevacizumab fue el primer inhibidor de la angiogénesis que demostró eficacia en tumores sólidos. Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 que se une a VEGFA (factor de crecimiento endotelial vascular), evitando su interacción con sus receptores. Su secuencia proteica es un 93% humana y un 7% murina, con una masa molecular de 150 kDa. La región humana constituye la mayor parte del anticuerpo y la fracción murina codifica para la región de unión a VEGFA. Bevacizumab fue el primer inhibidor de la angiogénesis aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA (European Medicines Agency) para el tratamiento de tumores sólidos. Ya en 2008 varios autores apuntaban la asociación del tratamiento con bevacizumab a la aparición de ONMRM (Estilo et al. 2008, Greuter et al. 2008).

1.4.4.3.2 Sunitinib

Es un compuesto multidiario que tiene funciones antiangiogénicas y antitumorales inhibiendo múltiples receptores de tirosin quinasa. Principalmente actúa sobre los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), los

factores de crecimiento endoteliales vasculares (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), tirosina quinasa-3 de tipo FMS (FLT3), factor estimulante de colonias tipo 1 (CSF-1R) y receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). Sunitinib ha demostrado efectos antiproliferativos de manera dosis y tiempo dependiente en líneas celulares humanas de cáncer y en modelos animales de cáncer de mama, pulmón y piel. Hoy día se utiliza principalmente en el tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal después de la progresión de la enfermedad o la intolerancia al Imatinib, tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos progresivos y bien diferenciados en pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica no resecable y para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de carcinoma de células renales recurrente después de una nefrectomía; tratamiento del carcinoma de células renales avanzado (Hoefert et al. 2010, Koch t al. 2011, Maitland et al. 2010, Gentile et l. 2017).

*ANTECEDENTES Y
JUSTIFICACIÓN*

2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

En la bibliografía revisada se encuentran muy pocos estudios que midan los cuatro parámetros básicos que estamos intentando relacionar: PTH, vitamina D, calcio y ONMRN.

Solo el estudio de Hokugo et al. de 2010 reúne estos cuatro parámetros y relacionan la hipovitaminosis D con un aumento de la incidencia de ONMRM en ratas. La osteonecrosis que se les provoca a las ratas se asemeja mucho a la del ser humano. La enfermedad se generó mediante inyecciones intravenosas de Zoledronato (ZOL; 35 mg/kg cada 2 semanas), exodoncia de una molar maxilar y estado carencial de vitamina D (VitD (-)).

La prevalencia de ONMRM fue: VitD (-) junto con ZOL del 66,7%, VitD (-) 0% y solo con ZOL 14,3%. En relación a los niveles de PTH al compararlos con el grupo control con las variaciones que se producen en los grupos test (vitamina D (-), ZOL y la combinación de ambos) se observa un aumento estadísticamente significativo en el grupo VitD (-), un aumento sin significación en el grupo del ZOL, así como un aumento sumatorio y por lo tanto estadísticamente significativo en la combinación de vitamina D y ZOL.

Tras los hallazgos de Hokugo et al. 2010 el estudio publicado por Heim et al. en 2017 arroja mayor luz investigando la relación entre la ONMRM y el déficit de vitamina D. Realizo un estudio retrospectivo de 2 años de duración a nivel hospitalario con una población de 63 pacientes, 45 pacientes con ONMRM y 18 pacientes que tomaban fármacos antireabsortivos y tenían necesidad de realizarse una exodoncia unitaria o múltiple. Los resultados indica una relación entre el déficit de vitamina D y

la ONMRM. En este estudio se midió la suplementación con vitamina D de los participantes.

Por otro lado, una Editorial Letters to the Editor publicada en *Annals of Oncology* en 2006 (Ardine et al. 2006) lanza la hipótesis de que si el aumento mantenido de los niveles de PTH y disminuidos de calcemia durante el tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con metástasis mamarias podría ser un factor predisponente para las ONMRN. Es la única referencia encontrada que reúne los cuatro parámetros básicos antes mencionados.

Respecto al valor predictivo de la PTH para la prevención de la ONMRN hemos encontrado tres artículos en los que los resultados son contradictorios. Por un lado, el trabajo de Kim et al. de 2013 indica un aumento significativamente mayor de la PTH en pacientes con ONMRN tratados con bisfosfonatos que en el caso de los controles. Por el contrario, los trabajos de Lazarovici et al. de 2010 y de Lehrer et al. de 2009 no indican la existencia de relación significativa entre la aparición de ONMRN y los niveles séricos de PTH. En ninguno de los estudios se contempla la suplementación con vitamina D y calcio, hecho que podría afectar a esta relación.

Por el contrario en los estudios aleatorizados a doble ciego que se realizaron con diferentes bisfosfonatos para demostrar su eficacia anti-fractura para el tratamiento de la osteoporosis la literatura nos indica que en ausencia de una correcta suplementación con vitamina D y calcio la eficacia anti-fracturaría no está demostrada ya que todos estos trabajos se realizaron bajo una correcta suplementación de vitamina D y calcio (Gómez de Tejada Romero et al 2011, Harris et al. 1999, Reginster et al. 2000, McClung et al. 2001, Chesnut et al. 2004, Black et al. 2007).

Lo mismo sucede con las publicaciones más actuales sobre el denosumab que indican la necesidad de la suplementación de vitamina D y calcio, en pacientes osteoporóticos y oncológicos, para que, al igual que ocurre con el los bisfosfonatos, el fármaco realice su función correctamente como nos indica en trabajo de Nakamura et al. de 2017 y el summary of product characteristics (SPC) Xgeva[®] denosumab.

Tampoco la seguridad del fármaco está garantizada frente a la hipocalcemia en ausencia de una correcta suplementación como se puede observar en los trabajos de Schussheim et al. 1999, Rosen et al. 2003, Maalouf et al. 2006, Clifford et al. 2003 que describen dos casos de hipocalcemias graves en un paciente hipotiroideo y otro que sufría una osteomalacia oculta. Por lo que, es de vital importancia la corrección previa de los niveles de vitamina D y calcio, de esta manera se evitará el riesgo de hipocalcemia al iniciar el tratamiento con antireabsortivos (Wang-Gillam et al. 2008, Body et al. 2015, Manzanaque et al 2017).

La anamnesis respecto a la suplementación diaria de vitamina D y calcio junto al tratamiento con antireabsortivos puede ser de vital importancia en la consulta dental. En el caso de que el paciente no tomara los suplementos y tuviéramos que realizar una intervención en la cavidad oral que produzca una solución de continuidad (principal factor de riesgo para el desarrollo de ONMRM), se podría recomendar una visita previa al endocrinólogo para conocer el estado del metabolismo óseo y poder ajustar los niveles de vitamina D, calcio y PTH.

Los mecanismos que regulan los mediadores bioquímicos relacionados con el metabolismo óseo son múltiples, complejos y muy diversos, por lo que es evidente que se ven afectados por los antireabsortivos. Los principales mediadores del metabolismo óseo son la PTH, vitamina D, calcio. Los desequilibrios generados por las deficiencias

de vitamina D y calcio son bien conocidas por las múltiples repercusiones sistémicas que tiene. Pero este desequilibrio junto con la toma de antireabsortivos no es tan conocido, pudiendo estar relacionadas con la ONMRN como indican múltiples publicaciones (Leizaola-Cardesa et al. 2016, Hokugo et al. 2010, Heim et al. 2017, Ardine et al. 2006, Bedogni et al. 2012).

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

El objetivo primario de esta investigación fue analizar si existían diferencias en los niveles plasmáticos de PTH, vitamina D y calcio en pacientes en tratamiento con antireabsortivos y con ONMRM, comparándolo en pacientes con el mismo tratamiento farmacológico sin ONMRM.

Los objetivos secundarios que se plantearon fueron:

- i) Valorar si existían diferencias en estos marcadores bioquímicos entre los casos resueltos de ONMRM y no resueltos.
- ii) Analizar si existía relación entre la ONMMR y la incorrecta suplementación de vitamina D y calcio.
- iii) Estudiar si había diferencias en los valores de los parámetros bioquímicos de los pacientes respecto a los rangos normales de la población.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Se presentó un estudio de casos-control retrospectivo (Fig. 15), realizado en Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario de Donostia/San Sebastián Guipúzcoa (España), en colaboración con el Master de Periodoncia e Implantes y el Grupo Investigación Farmacológica en Odontología de la Universidad de Granada. La investigación se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (2008) y fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Guipúzcoa (Código GGM-ONB-2016-01) (Anexo 1).

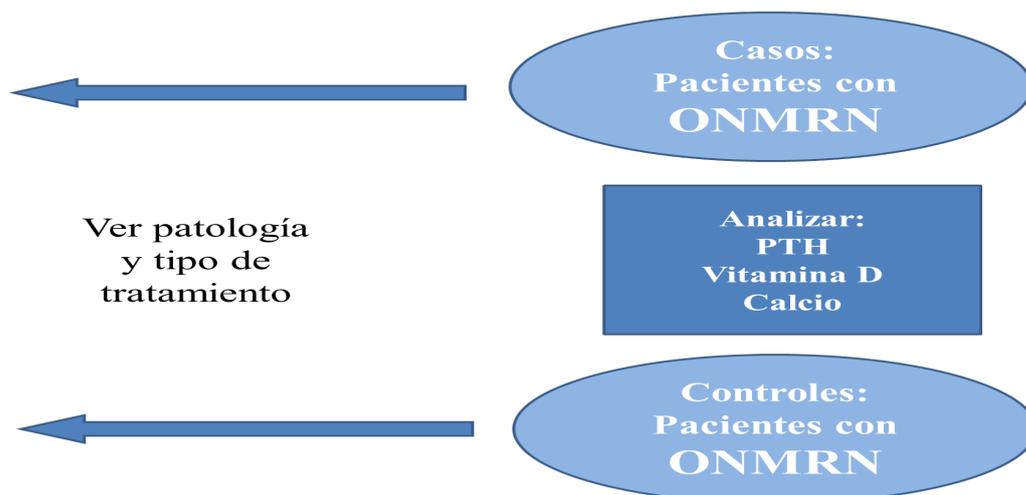


Figura 15. Esquema de la distribución de los pacientes.

4.2 Pacientes del estudio

En el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario de Donostia/San Sebastián, se seleccionó un grupo de pacientes con ONMRM por antireabsortivos y un grupo control de pacientes que hayan recibido una pauta

farmacológica similar para el tratamiento de las mismas patologías, sin desarrollar ONMRM para valorar si existen cambios en estos parámetros bioquímicos, todos los participantes firmaron un consentimiento informado y recibieron una hoja de información en la que se les explicó su participación en el estudio (Anexo 2 y 3).

En el proceso de selección de los pacientes se siguieron los siguientes criterios:

- **Criterios de inclusión:** pacientes con ONMRM en la actualidad cumpliendo criterios de la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Para distinguir la ONMRM de otras entidades patológicas usamos los criterios propuestos por la AAOMS que se mantienen sin cambios desde el original “Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws”, que fue aprobado por el Board of Trustees en septiembre del 2006 (Ruggiero et al. 2009, 2014).
- **Criterios de exclusión:** pacientes con patología renal previa, por el sesgo que supondría un deficiente metabolismo de la vitamina D, así como pacientes con patologías previas de tiroides, por el sesgo que supondría en el análisis de la PTH.

Para el cálculo del tamaño muestral se siguió la variable principal del estudio (PTH). En base a ésta, se estimó que para obtener resultados estadísticamente significativos de 8,61 pg/mL con una desviación estándar de 10,84 como se aprecia en el trabajo de Kim JW et al. de 2013 con un riesgo α del 5% y una potencia estadística del 80% necesitábamos una muestra de 29 sujetos por grupo, lo que representa un total de 58 pacientes.

Fueron seleccionados un total de 85 pacientes (edad media 69 ± 13 años; 86% mujeres) desde Octubre 2016 hasta Octubre 2017. Los casos fueron 25 pacientes diagnosticados de ONMRM. El grupo control lo forman 60 pacientes emparejados respecto a género, edad, enfermedad de base y pauta farmacológica similar a los casos. Todos los casos tras su diagnóstico e inclusión en el estudio fueron tratados en función de la severidad de la ONMRM:

- Si tenía exposición/fistula sin infección se realizó tratamiento ambulatorio con antisépticos.
- Si tenía exposición/fistula con infección, se prescribieron antibióticos. Si además presenta absceso se realizó drenaje quirúrgico.
- Si presentaba complicaciones como secuestro óseo, dolor, fistula, etc, se planificó intervención quirúrgica.

4.3 Variables analizadas

1. Determinación valores séricos.

Se tomaron muestras de sangre periférica por parte de un operador cualificado según necesidades del laboratorio que las procesó.

<i>Variables</i>	<i>Rangos de normalidad</i>
• PTH	10-65 pg/ml.
• Calcio	8,6-10,2 mg/dl.
• Vitamina D (25(OH) D)	30-80 ng/ml.

2. Ficha recogida de datos I (Anexo 4)

Obtención de datos mediante revisión de historia clínica del paciente.

- Edad.
- Sexo.
- Consumo de tabaco.
- Medicación con corticoides, quimioterapia.
- Motivo de toma de antireabsortivo.
- Antireabsortivo prescrito.
- Duración del tratamiento con antireabsortivo.
- Dosis y vía de administración.
- Método de suplementación con calcio y vitamina D prescrito.
- Modo de aparición de ONMRM: espontáneo o tras tratamiento dental.

3. Ficha recogida de datos II (Anexo 5)

Obtención de datos mediante interrogatorio y exploración clínica orofacial. En la ficha de recogida de datos II (Anexo 5) se volvieron a tomar los datos mediante interrogatorio respecto a la suplementación para determinar si lo prescrito por el facultativo fue cumplido por el paciente:

- Toma o no de suplementos de vitamina D.
- Toma o no de suplementos de calcio.
- Método de suplementación.
- Modo de aparición espontaneo o tras tratamiento.
- Tiempo transcurrido tras aparición de la ONMRM y el tratamiento odontológico (en caso de existir esta relación).

Los 85 participantes del estudio se agruparon en casos resueltos, casos no resueltos y controles. Los pacientes se analizaron respecto a:

- Motivo para la toma del fármaco:
 - Osteoporosis.
 - Mieloma.
 - oncológicos.
- Tipo de fármaco antireabsortivo prescrito:
 - Bisfosfonatos.
 - Denosumab.
 - Combinación de fármacos antireabsortivos.
- Uso y tipo de suplementación:
 - Ninguno.
 - Vitamina D.
 - Calcio.
 - Ambos.

4.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico, tanto descriptivo como analítico, se realizó con el programa SPSS v.20.0. Los métodos estadísticos utilizados figuran expresados claramente en cada Tabla de resultados. En este estudio se considera estadísticamente significativo con el punto de corte habitual de $p < 0,05$.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

En los resultados obtenidos respecto a la distribución de la muestra (Tabla 2) se puede observar que está distribuida entre 25 casos y 60 controles. El 72% de los casos y 85% de controles son mujeres frente a los hombres que representan el 28% de los casos y 15% de controles, con una edad media de 69 ± 13 años para las mujeres y 66 ± 12 para los hombres.

En relación a la duración del tratamiento antireabsortivo en los controles fue de 54 ± 29 meses, mientras que en los casos fue de 66 ± 41 meses, lo que indica la existencia homogeneidad en la muestra frente al potencial agente desarrollador de la osteonecrosis. En relación al modo de aparición de la ONMRM, en el 76% de los casos se produjo tras tratamiento dental con un tiempo medio de toma del fármaco tras la aparición de la ONMRM de 60 ± 37 meses similar entre los casos resueltos y no resueltos. El índice total de resolución del caso de ONMRM fue del 52%, lo que representa 13 casos resueltos del total de 25 pacientes con ONMRM.

Respecto a patología base por la que se les prescribió el fármaco antireabsortivo el 21,7% de controles y 36% de casos fue por motivos de osteoporosis. El 26,7% de controles y el 36% de casos fueron por mieloma y los pacientes oncológicos representan 51,7% de controles y 28% de casos de la muestra.

Se obtuvo significación estadística en la comparación de medias entre casos resueltos y los no resueltos (B vs C) con una $p=0,05$, lo que indica que la enfermedad base por la que se tomó la medicación, puede jugar un papel importante en la posible resolución del caso. Al comparar los controles frente a los casos resueltos (A vs B) y controles frente a los casos no resueltos (A vs C) encontramos tendencia a la significación en ambos casos, con un valor de $p\leq 0,10$ ($p\leq 0,06$ y $p\leq 0,09$). Lo que nos

indica una posible tendente relación entre la enfermedad de base y la posible aparición de la osteonecrosis.

	Control (n=60) [A]	Casos (n=25) [B+C]	Caso resuelto (n=13) [B]	Caso no resuelto (n=12) [C]	Contrastes (valor-p)			
	n (%)	n (%)	n (%)	n %	A vs B+C	A vs B	A vs C	B vs C
Patología base					0,12 ^a	0,06 ^a	0,09 ^a	0,05 ^a
1 Osteoporosis	13 (21,7)	9 (36,0)	7 (53,8)	2 (16,7)				
2 Mieloma	16 (26,7)	9 (36,0)	2 (15,4)	7 (58,3)				
3 Oncológicos	31 (51,7)	7 (28,0)	4 (30,8)	3 (25,0)				
Edad (años) media±de	67±13	71±9	69±10	72±9	0,20 ^b	0,59 ^b	0,17 ^b	0,59 ^b
Sexo					0,22 ^c	0,43 ^c	0,21 ^c	0,67 ^c
1 Mujer	51 (85,0)	18 (72,0)	10 (76,9)	8 (66,7)				
2 Hombre	9 (15,0)	7 (28,0)	3 (23,1)	4 (33,3)				
Corticoides					0,35 ^d	0,72 ^c	0,03 ^c	0,04 ^c
0 No	46 (76,7)	16 (64,0)	11 (84,6)	5 (41,7)				
1 Sí	14 (23,3)	9 (36,0)	2 (15,4)	7 (58,3)				
Fumador					0,83 ^d	0,72 ^c	1,00 ^c	0,64 ^c
0 No	46 (76,7)	19 (76,0)	9 (69,2)	10 (83,3)				
1 Sí	14 (23,3)	6 (24,0)	4 (30,8)	2 (16,7)				
Diabetes					1,00 ^c	1,00 ^c	1,00 ^c	-
0 No	58 (96,7)	25 (100,0)	13 (100,0)	12 (100,0)				
1 Sí	2 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)				
Suplementación					0,08 ^a	0,21 ^a	0,03 ^a	0,08 ^a
0 Ninguno	12 (20,0)	10 (40,0)	3 (23,1)	7 (58,3)				
1 Vit D	6 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)				
2 Ca	4 (6,7)	3 (12,0)	3 (23,1)	0 (0,0)				
3 Ambos	38 (63,3)	12 (48,0)	7 (53,8)	5 (41,7)				
ONM tras fármaco (meses) media±de	-	60±37	59±42	61±31	-	-	-	0,89 ^b
Modo de aparición					-	-	-	1,00 ^c
0 Espontáneo	-	6 (24,0)	3 (23,1)	3 (25,0)				
1 Tratamiento dental	-	19 (76,0)	10 (76,9)	9 (75,0)				

a: chi cuadrado; b: t-student; c: test exacto de Fisher bilateral; d: chi cuadrado corregida de Yates.

Tabla 2. Comparación de las características de la muestra entre controles y casos.

Dentro del grupo de los casos no resueltos los osteoporóticos representan el 16,7% de pacientes con una tasa de resolución del 50%, el 25% de los pacientes de nuestra muestra son oncológicos con una tasa de resolución del 57,2%, mientras que el

58,3% de pacientes presentaban mieloma con una tasa de resolución del 22,5%. Lo que indica ciertas tendencias respecto a la capacidad de resolver la osteonecrosis.

Respecto a los factores de riesgo como el tabaco, toma de corticoides y la diabetes destacar que en nuestra muestra no hubo pacientes del grupo de los casos que padecieran diabetes. Se encontró significación estadística en relación a la toma de corticoides al comparar las medias entre control y casos no resueltos (A vs C) y entre caso resuelto y no resuelto (B vs C). Lo que apunta a que la toma de corticoides puede ser un factor importante implicado en la resolución de los casos. Se puede observar esta relación entre controles y casos no resueltos, lo que puede determinar un peor pronóstico frente a la resolución de un posible caso de osteonecrosis.

En relación a la suplementación cabe destacar que el 20% de los controles y el 40% de los casos no tomaban ninguna suplementación. El 58% de casos no resueltos se encuentran dentro de los pacientes que no toman ningún tipo de suplementación. El 63,3% de controles y el 48% de casos tomaban suplementos de vitamina D y calcio, el 12% de los casos y el 6,7% de controles solo calcio junto con 10% de controles que toman solo vitamina D. Con la comparación de medias obtenemos una significación estadística entre el grupo control y el grupo casos no resueltos (A vs C) con un valor de $p=0,03$.

En la Tabla 3 encontramos que un 96,7% de controles y 80% de casos que tomaban bisfosfonatos. En la comparación de estas medias encontramos significación estadística en el grupo de controles frente a los casos (A vs B+C) con un valor de $p=0,02$ y en controles frente a casos resueltos (A vs B) mostrando un valor de $p=0,002$. La vía de administración del fármaco en el caso de los controles representó el 20% por vía oral, del 78,3% vía intravenosa y del 1,8% que recibieron el tratamiento tanto por

vía oral como intravenosa frente al 28% vía intravenosa, 52% vía oral y 20% combinado en los casos.

	Control (n=60) [A] n (%)	Casos (n=25) [B+C] n (%)	Caso resuelto (n=13) [B] n (%)	Caso no resuelto (n=12) [C] n %	Contrastes (valor-p)			
					A vs B+C	A vs B	A vs C	B vs C
Tipo de fármaco					0,02 ^a	0,002 ^a	0,42 ^c	0,28 ^a
<i>1 Bifosfonatos</i>	58 (96,7)	20 (80,0)	9 (69,2)	11 (91,7)				
<i>2 Denosumab</i>	0 (0,0)	2 (8,0)	2 (15,4)	0 (0,0)				
<i>3 Combinado</i>	2 (3,3)	3 (12,0)	2 (15,4)	1 (8,3)				
Vía de administración					0,005 ^a	0,006 ^a	0,005 ^a	0,10 ^a
<i>1 Oral</i>	12 (20,0)	7 (28,0)	6 (46,2)	1 (8,3)				
<i>2 IV</i>	47 (78,3)	13 (52,0)	5 (38,5)	8 (66,7)				
<i>3 Combinado</i>	1 (1,7)	5 (20,0)	2 (15,4)	3 (25,0)				

a: chi cuadrado; b: chi cuadrado con corrección de Yates; c: test exacto de Fisher bilateral.

Tabla 3. Distribución en cada grupo del tipo de fármaco tomado y vía de administración.

En la Tabla 4 podemos observar los valores séricos de nuestra muestra. Respecto a la vitamina D en el grupo control observamos un valor medio de 31±25 ng/ml frente a 37±21 ng/ml del grupo de los casos. En la comparación de los casos resueltos frente a los no resueltos las diferencias, una vez más, son mayores: 39±25 ng/ml frente a 34±17 ng/ml. En esta comparación de medias no se obtiene significación estadística para ninguno de los grupos.

Los niveles séricos medios de PTH en el grupo control fueron de 52±28 pg/ml frente a los casos que fueron de 55±37 pg/ml. En el caso de los casos resueltos frente a los casos no resueltos, la diferencia fue mayor: 42±32 pg/ml frente a 69±38 pg/ml respectivamente. Al comparar las medias para la variable PTH entre los grupos encontramos una tendencia a la significación al comparar los controles con los casos no resueltos (A vs C) con un valor de p=0,06 y al comparar casos con los casos no

resueltos (B vs C) con un valor de $p=0,06$. Lo que apunta a una posible relación entre los niveles séricos de PTH y la aparición de la osteonecrosis, así como la posibilidad de que su resolución sea más compleja.

	Control (n=60) [A]		Casos (n=25) [B+C]		Caso resuelto (n=13) [B]		Caso no resuelto (n=12) [C]		Contrastes (valor-p) ^a			
	n	media±de	n	media±de	n	media±de	n	media±de	A vs B+C	A vs B	A vs C	B vs C
PTH pg/ml	60	52±28	25	55±37	13	42±32	12	69±38	0,67	0,26	0,06	0,06
Vit D ng/ml	60	31±25	25	37±21	13	39±25	12	34±17	0,30	0,28	0,65	0,58
Ca mg/dl	60	9,7±0,5	25	9,7±0,5	13	9,9±0,5	12	9,5±0,5	0,84	0,14	0,22	0,03

a: t-student para muestras independientes.

Tabla 4. Comparación de los valores séricos de las variables analizadas.

En el análisis de los niveles séricos de calcio encontramos una relación estadísticamente significativa en la comparación de medias entre casos resueltos y no resueltos ($p=0,03$). Lo que indica que los niveles de calcio podrían estar claramente relacionados con la resolución o no del caso.

En la Figura 16 se puede observar los niveles medios de calcio para los diferentes grupos respecto a los valores de referencia establecidos: 9,7±0,5 mg/dl para controles; casos 9,9±0,5 mg/dl para casos resueltos y 9,5±0,5 mg/dl para casos no resueltos. La media que se establece respecto al rango de normalidad es de 9,4 mg/dl.

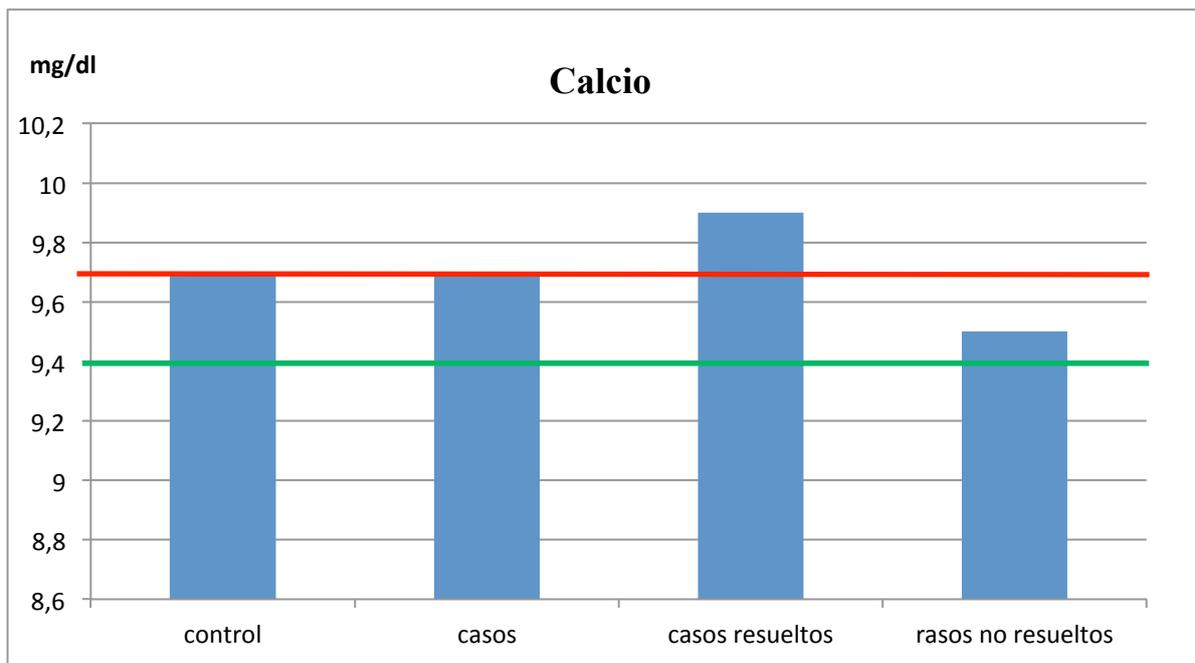


Figura 16. Niveles séricos de referencia para el calcio 8,6-10,2 mg/dl. Línea verde: media del rango de normalidad: 9,4 mg/dl. Línea roja: media de población de estudio: 9,7 mg/dl.

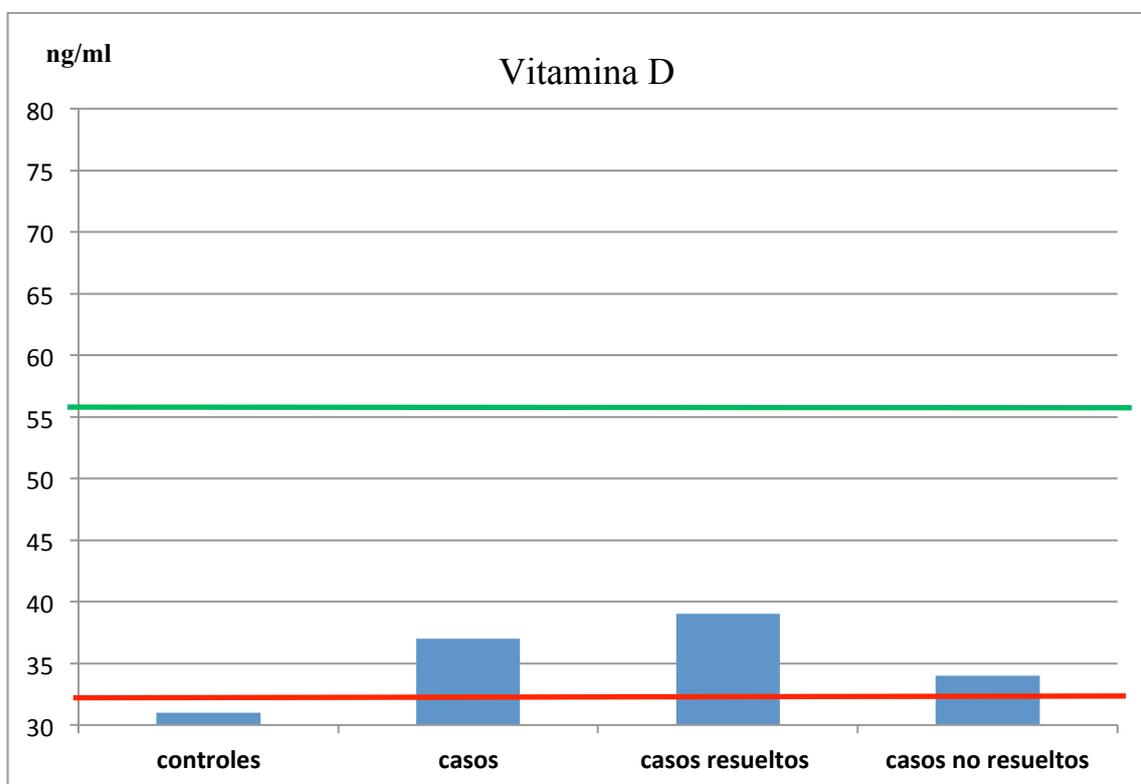


Figura 17. Niveles séricos normales de vitamina D de la población 30-80 ng/ml. Línea verde: media del rango de normalidad: 55 ng/ml. Línea roja: media de los pacientes del estudio: 32,5 ng/ml.

En la Figura 17 y 18 podemos observar los niveles medios de vitamina D para los diferentes grupos respecto a los valores de referencia establecidos. Se puede observar como los niveles de vitamina D en el grupo control fueron de 31 ± 25 ng/ml frente a 37 ± 21 ng/ml del grupo de los casos resueltos frente a los no resueltos: 39 ± 25 ng/ml frente a 34 ± 17 ng/ml. La media que se establece respecto al rango de normalidad es de 55 ng/ml y como se observa en el histograma de la Figura 18 la media de vitamina D de nuestra muestra es de 32,35 ng/ml ligeramente superior a los niveles considerados suficientes >30 ng/ml.

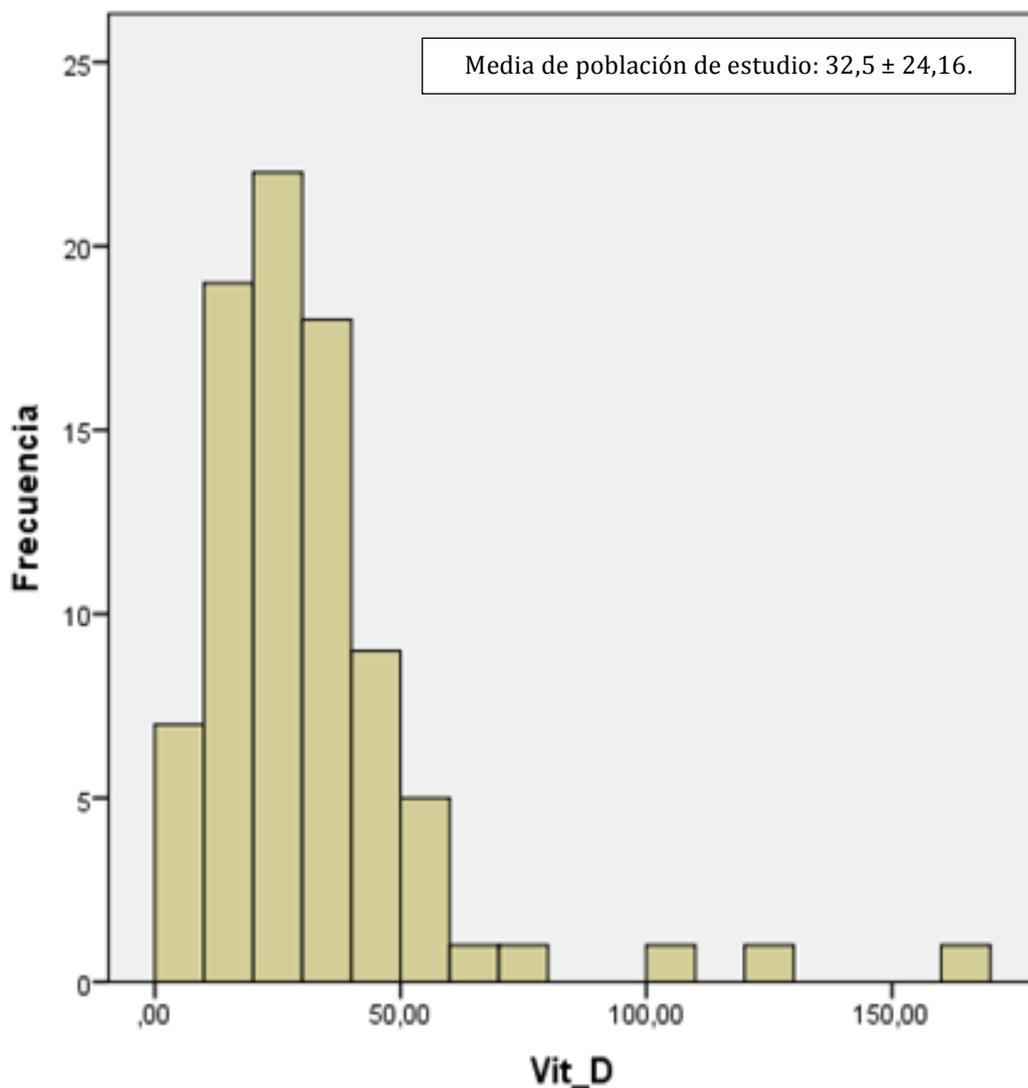


Figura 18. Diagrama de barras y su frecuencia respecto a los niveles de vitamina D.

Niveles de vitamina D	ng/ml	nmol/l
Niveles suficientes de vitamina D	> 30	> 75
Insuficiencia de vitamina D	20 - 30	50-75
Deficiencia de vitamina D	< 20	< 50

Tabla 5. Valoración de los niveles de 25(OH)D séricos ng/ml nmol/l (1 ng/ml equivale a 2,5 nmol/l) (Gómez de Tejada Romero et al. 2011).

Como se muestra en la Figura 19 la PTH en el grupo control es de 52 ± 28 pg/ml frente a los casos que es de 55 ± 37 pg/ml. En el caso de los casos resuelto fue de 42 ± 32 pg/ml frente a 69 ± 38 pg/ml de los casos no resueltos. La media que respecto al rango de normalidad establecido es de 37,5 pg/ml frente a 52,7 pg/ml que representa a la media de nuestra población de estudio al completo pudiendo observar que todos los participantes se encuentran por encima de la media del rango de normalidad.

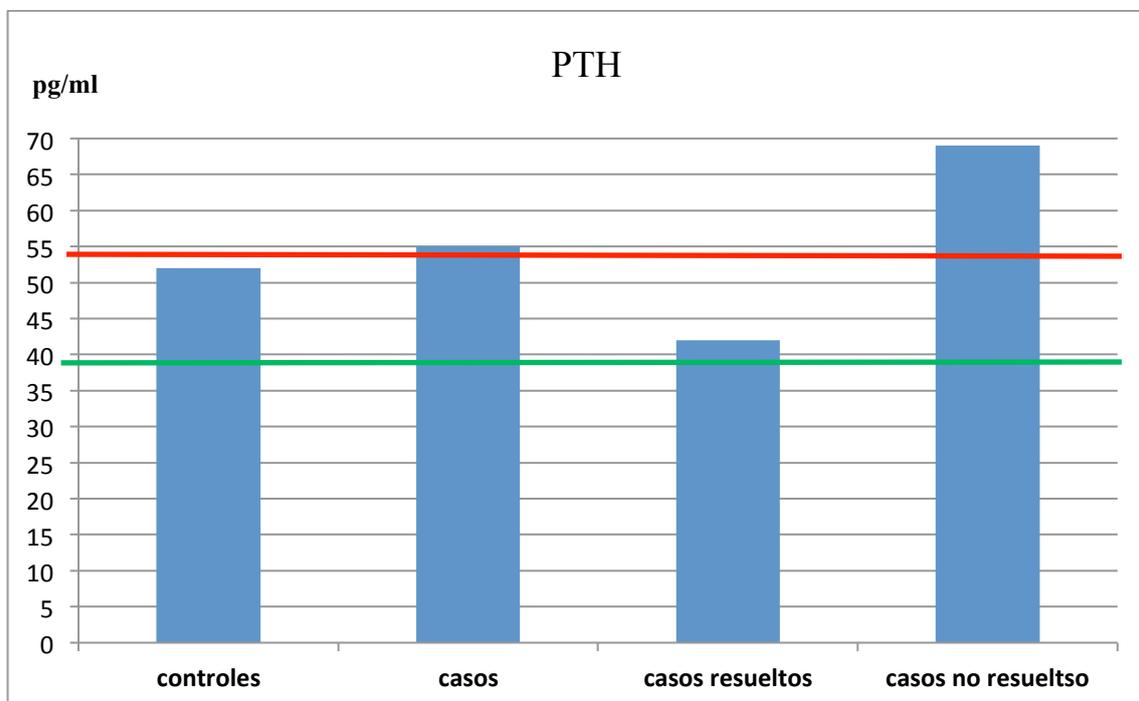


Figura 19. Niveles séricos de referencia para la PTH 10-65 pg/ml. Línea verde: media del rango de normalidad: 37,5 pg/ml. Línea roja: media de población de estudio: 52,7 pg/ml.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El metabolismo óseo tiene una gran variedad de elementos por los que se ve influenciado, entre ellos destacan los niveles de PTH, calcio y vitamina D. Los niveles séricos medios de PTH, calcio y vitamina D de nuestra población de estudio indican que solo los valores de calcio podrían estar relacionados con la resolución o no ONMRM.

Sin embargo encontramos una evidente tendencia a la significación para la variable PTH tanto para la resolución de los casos como para su posible aparición. Algunas publicaciones como el trabajo Kim et al. 2013 indica un aumento significativamente mayor de la PTH en pacientes con ONMRM tratados con bisfosfonatos que en el caso de los controles. Por el contrario, los trabajos de Lazarovici et al. 2010 y de Lehrer et al. 2009 indican la no existencia de relación significativa entre la ONMRM y la PTH.

En nuestros resultados, pese a no tener una clara significación estadística, para la variable PTH, hecho que se ve afectado por el reducido tamaño muestral del grupo casos, podemos deducir mediante la tendencia a la significación de nuestros resultados, que los niveles de PTH pueden jugar un papel muy importante a la hora de prevenir y tratar con mayor éxito la osteonecrosis de los maxilares. Posiblemente, con un tamaño muestral mayor se hubiera alcanzado la significación estadística.

Respecto a la variable calcio en nuestro estudio encontramos una relación estadísticamente significativa en la comparación de medias entre casos resueltos y no resueltos. Lo que indica que los niveles de calcio podrían estar claramente relacionados con la resolución o no del caso de ONMRM. Al analizar detenidamente los niveles medios de calcio observamos que en nuestro estudio se encuentran en el límite superior de los rangos normales establecidos, es importante destacar que mantener unos niveles de calcio adecuados juega un papel importante en la resolución de la ONMRM. Esto

contrasta con el grupo de los casos no resueltos que se encuentra en los niveles más bajos de nuestra muestra.

Al analizar los valores de vitamina D de nuestra muestra, se observa como presentan clara tendencia respecto a los valores normalizados y valores óptimos establecidos. Los valores normalizados para la vitamina D son 30-80 ng/ml con un valor medio 55 ng/ml y cómo podemos observar en nuestros resultados, ningún grupo alcanza los valores medios del rango normalizado para la vitamina D, incluso podemos decir que todos los grupos se encuentran en el tercil inferior. Durante mucho tiempo no ha existido un consenso en cuanto a cuáles son los niveles óptimos de 25(OH)D en la población, en los últimos años ha existido un creciente interés por establecerlos. Algunos estudios demostraron que con niveles de 25(OH)D superiores a 30-40 ng/ml, en adultos, se consigue la máxima absorción intestinal de calcio (Holick et al. 2008, Heaney et al 2003) y al mismo tiempo los niveles más bajos de PTH, evitando la aparición de un hiperparatiroidismo secundario (Holick et al 2005). Los niveles medios observados en nuestra muestra en ninguno de los grupos sobrepasa los 40 ng/ml estando todos los grupos en el rango de los 30-40 ng/ml.

Cuando observamos el tamaño muestral de forma completa respecto a los niveles de vitamina D encontramos que la media también se encuentra por debajo de los niveles recomendados y también cabe destacar que el límite superior del intervalo de confianza del 95% (37,566 ng/ml) tampoco supera los niveles recomendados superiores a 30-40 ng/ml, , aunque como se observa en algunas publicaciones de Holick et al. 2008 o Heaney et al. 2003 podríamos considerarlos niveles suficientes, pero siempre en los límites inferiores de lo recomendado Gómez de Tejada et al. 2011.

Al observar el diagrama de barras y sus frecuencia cabe destacar que 26 pacientes (30,5% de la muestra) se encuentran por debajo de los 20 ng/ml, en una clara

deficiencia de vitamina D y consideraremos en situación de insuficiencia a los 22 pacientes que se encuentra entre los 20-30 ng/ml pudiendo decir que el 54% de nuestra muestra se encuentra en una situación deficitaria respecto a los niveles recomendados de vitamina D para la población general. Este hecho es muy significativo, ya que hay que tener en cuenta que las muestras se tomaron en España y sabiendo que los niveles de vitamina D son dependientes a la latitud geográfica (Kuchuk et al. 2008), es aún más preocupante saber que el 30,5% de la muestra se encuentra en clara deficiencia considerando que la deficiencia de vitamina D, observada en individuos con osteomalacia o raquitismo, aparece con valores inferiores a 20 ng/ml. Esta situación se ve agravada, puesto que son pacientes en tratamiento farmacológico con antireabsortivos en los que la correcta función del tratamiento farmacológico tanto en pacientes osteoporóticos como en pacientes oncológicos y con mieloma está influida por un correcto metabolismo fosfocalcico (Harris et al. 1999, Reginster et al. 2000, McClung et al. 2001, Chesnut et al. 2004, Black et al. 2004, Nakamura et al. 2017, Xgeva (denosumab) summary of product 2016, Wang-Gillam et al. 2008, Body et al. 2015, Manzanque et al. 2017, Gómez de Tejada et al. 2011).

Al observar los niveles séricos de PTH detenidamente encontramos diferencias sustanciales que justifican nuestros resultados cercanos a la significación estadística. Cuando comparamos los niveles medios de nuestros diferentes grupos y teniendo en cuenta los valores medios establecidos, observamos que todos los grupos se encuentran por encima de la media e incluso los casos no resueltos se encuentra por encima del rango de normalidad. Según la publicación de Fraser et al. 1991 y Rajesh et al. 2004, con la toma de bisfosfonatos orales y sobre todo los IV en la mayoría de los pacientes se genera una hipocalcemia y esto genera el aumento de PTH como un mecanismo compensatorio. En los pacientes que toman bisfosfonatos los osteoclastos están

bloqueados frente a la respuesta compensatoria de la PTH en mayor o menor medida según la potencia del fármaco utilizado, hecho que puede explicar en parte nuestros resultados, donde observamos que todos los participantes tienen unos niveles séricos medios de PTH de $52,76 \pm 3,33$ pg/ml con un intervalo de confianza para la media al 95% con un límite inferior 46,13 pg/ml y un límite superior 59,39 pg/ml ambos por encima de la media establecida en el rango de normalidad. Los niveles de PTH en pacientes con ONMRM no resuelta tienen unos valores por encima del rango normal establecido, lo cual se explica, que al comparar los controles con los casos no resueltos y casos resueltos con los casos no resueltos se obtengan valores tendentes a la significación estadística.

Esta tendencia puede verse agravada por los niveles de vitamina D de nuestra muestra donde 54% se encuentra en una situación deficitaria respecto a los niveles recomendados de vitamina D. Los trabajos de Lips et al. 2001 indican que la hipovitaminosis D cursa con un hiperparatiroidismo secundario que aumenta la renovación ósea y consecuente se pierde masa ósea, en casos severos de osteomalacia (<20 ng/ml). A raíz de lo anterior Lips et al. 2001 observó, que los niveles de 25OH D en sangre eran menores a 20 ng/ml, en el 28,4% de las mujeres postmenopáusicas que participaron en ese estudio y esto se asoció a valores relativamente mayores de PTH, por lo tanto se observa una correlación inversa entre la PTH y la 25OH D en todas las regiones a nivel global. Además, González-Macias et al. 2010 observó que el nivel medio de PTH incremento un 30% en mujeres con niveles de 25OH D menores a 10 ng/ml comparado con mujeres en niveles mayores a 20 ng/ml.

Por estos mecanismos de correlación inversa entre la PTH y la 25OH D aquí descritos podemos explicar los motivos por los que se han podido describir ciertas tendencias a la significación entre los casos resueltos y no resueltos ($p \geq 0,06$) para la

variable PTH en nuestra muestra. Lo que apunta a una posible relación entre los niveles séricos de PTH, la aparición de la osteonecrosis y la posibilidad de que su resolución sea más compleja.

Respecto al valor predictivo de la PTH para la prevención de la ONMRM, en la literatura revisada encontramos dos artículos en los que los resultados son contradictorios. Por un lado Kim et al. 2013 indican un aumento significativamente mayor de la PTH en pacientes con osteonecrosis tratados con bisfosfonatos. Los controles eran pacientes que habían tomado bisfosfonatos durante más de 24 meses y se habían sometido a cirugía oral. Con un total de 38 pacientes 23 casos y 15 controles. En este trabajo las medias de PTH fueron de $46,67 \pm 13,24$ pg/ml para los casos y $38,06 \pm 6,60$ pg/ml para los controles, obteniendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,012$). Lo que indica que los niveles elevados de PTH puede tener gran importancia entre los factores que marcan la aparición de la ONMRM.

Por el contrario Lazarovici et al. 2010 indicaron que no existía relación estadística entre ONMRM y los niveles séricos de PTH. En este trabajo se reclutaron 78 pacientes a los que se les prescribieron bisfosfonatos y que debían someterse a cirugía oral. Del total de los participantes en el estudio, 51 pacientes habían tomado bisfosfonatos orales y 27 participantes bisfosfonatos intravenosos. En el grupo de los bisfosfonatos orales el 7,8% de pacientes ($n=4$), sufrieron osteonecrosis, mientras que en el grupo de los intravenosos el 51% de pacientes ($n=14$) desarrollaron ONMRM. Al realizar la comparación de medias respecto a la PTH no se obtuvo ninguna relación estadísticamente significativa con una $p \geq 0,05$ para todos los grupos. En este caso las medias de PTH para los pacientes con osteonecrosis eran de 51,26 pg/ml y en el grupo sin ONMRM fueron de 66,30 pg/ml. En ninguno de los estudios se contempla la suplementación con vitamina D y calcio, hecho que nos hace pensar que estos

resultados pueden contener sesgos, ya que se ha establecido que para que el fármaco realice correctamente su función debe llevar asociado la suplementación con calcio y vitamina D.

Mediante nuestro trabajo, pese a que nuestro tamaño muestral fue mayor que en los trabajos de Kim et al. 2013 y Lazarovici et al. 2010, no podemos indicar con la misma claridad esta posible relación entre la osteonecrosis de los maxilares y los niveles elevados de PTH como posible relación de causalidad. Pero con los resultados obtenidos tampoco podemos descartar por completo esa relación.

El trabajo de Hokugo et al. 2010 relaciona la hipovitaminosis D con un aumento de la incidencia de ONMRM en ratas. La enfermedad se generó mediante inyecciones intravenosas de Zolendronato (ZOL; 35 mg/kg cada 2 semanas), exodoncia de un molar maxilar y que el animal mostrara un estado carencial de vitamina D (vit. D (-)). La prevalencia de ONMRM fue: 66,7%, para el grupo vit. D (-)/ZOL; 0% para el grupo vit. D (-) y 14,3% en el grupo el que solo se le aplicó ZOL sin alterar sus niveles de vit. D. En relación a los niveles de PTH al comparar el grupo control con las variaciones que se producen en los grupos test vit. D (-), ZOL y la combinación de ambos, se observa un aumento estadísticamente significativo en el grupo vit. D (-), un aumento sin significación en el grupo del ZOL y un aumento sumatorio y por lo tanto estadísticamente significativo en la combinación de vit. D y ZOL. Cabe destacar que la situación carencial de vitamina D genero por sí mismo un aumento de PTH mayor que la exposición al ZOL solo, hecho que indica que el consumo del fármaco sin unos correctos niveles séricos de vitamina D trae consigo una alteración en el efecto del tratamiento. Mediante nuestro estudio y salvando las diferencias con el modelo animal no podemos justificar con rotundidad que la ONMRM esté relacionada con los niveles de vitamina D, ya que no se obtuvo significación estadística en este sentido.

Por el contrario el trabajo de Heim et al. 2017 indica que la deficiencia de vitamina D podría aumentar la prevalencia de ONMRM tanto en pacientes que toman bisfosfonatos como denosumab. En este estudio participaron un total de 63 pacientes: 27 hombres el 42.85% y 36 mujeres 57, el 15%. La edad media fue 72,1 (\pm 10,73). Los pacientes fueron divididos en dos grupos, 45 pacientes con ONMRM y 18 pacientes en tratamiento con antireabsortivos sin ONMRM. La distribución respecto a la patología base de la muestra fue para el grupo con ONMRM el 20% diagnosticados con osteoporosis, el 73,4% procesos oncológicos y 6,6% presentaron mieloma múltiple. La distribución respecto a la patología base de la muestra fue para el grupo sin ONMRM el 55,5% de los pacientes sufrían osteoporosis y el resto de pacientes de este grupo procesos oncológicos. Respecto a la suplementación con vitamina D y calcio en el protocolo de esta investigación solo se investigó acerca de la suplementación con vitamina D. El nivel sérico de vitamina D fue significativamente mayor ($p \geq 0,0224$) en el grupo sin ONMRM (29,5 ng/ml), que en el grupo con ONMRM (20,49 ng/ml). Comparando estos resultados con los obtenidos en nuestra investigación cabe destacar que pese a la similitud metodología respecto a la variable vitamina D entre las dos investigaciones los resultados iniciales son contradictorios. En nuestra investigación encontramos como el nivel sérico de vitamina D fue menor en el grupo sin ONMRM (31 ng/ml), que en el grupo con ONMRM (37 ng/ml) sin significación estadística para esta asociación ($p \geq 0,30$). En este punto también cabe destacar la clara deficiencia de vitamina D incluso niveles cercanos a la insuficiencia que se observan en este estudio que frente a nuestros resultados aún resultan más preocupantes. Por otro lado también cabe destacar los resultados obtenidos respecto a los valores séricos de calcio. En el grupo sin ONMRM la media de calcio fue de 2,25 mmol/L, frente al grupo con ONMRM que fue de 2,175 mmol/L. Estos resultados otra vez resultan contradictorios

frente a nuestra investigación puesto que observamos que la media de los niveles séricos de calcio de esta investigación se encuentran en los límites inferiores del rango de normalidad incluso rozando la hipocalcemia frente a los resultados de nuestra investigación que se encuentran en los límites superiores del rango de normalidad. Estas diferencias tan claras incluso contradictorias pueden estar asociadas a que solo el 11,1% de los casos con ONMRM del estudio (Heim et al. 2017) se suplementaban solo con vitamina D frente al 50% de los participantes sin ONMRM. En cambio en nuestra investigación observamos que el 63,3% de controles y el 48% de casos tomaban suplementos de vitamina D y calcio, el 12% de los casos y el 6,7% de controles solo calcio junto con 10% de controles que toman solo vitamina D con la comparación de medias de la variable suplementación obtuvimos una significación estadística entre el grupo control y el grupo casos no resueltos (A vs C) con una $p=0,03$.

Respecto a la suplementación cabe destacar que solo se midiera la suplementación con vitamina D sin tener en cuenta si esta combinada con calcio o no. Hoy día sabemos que los tratamientos monoterápicos a base de vitamina D no son efectivos e incluso que podrían agravar la situación osteoporótica cuando no está combinada con un correcto aporte de calcio por dieta o suplementación farmacológica (Smith et al. 2007, Sanders et al. 2010). Por lo que la asociación estadísticamente significativa que obtiene en el trabajo de Heim et al. 2017 respecto a la mayor prevalencia de ONMRM se debe a una incorrecta o ausente suplementación con vitamina D y calcio de los participantes.

Cabe destacar que un adecuado aporte de calcio y vitamina D es preceptivo para el correcto equilibrio del metabolismo óseo y como tratamiento antiosteoporótico. Más aún cuando se prescribe un tratamiento con cualquier fármaco antireabsortivo puesto que difícilmente se alcanza con la dieta y la exposición solar, tanto es así, que la

industria farmacéutica en vista de este problema ha añadido vitamina D en sus formas farmacéuticas de bisfosfonatos, como en el caso del Fosamax[®] (ácido alendrónico) y el Fosavance[®] (ácido alendronico/colecalciferol).

Por otro lado el hallazgo experimental de Lieben et al. 2012, el aumento de la 1,25(OH) 2D reabsorbe hueso en situaciones en las que no se absorbe calcio suficiente por vía intestinal. Esto indica que la suplementación con vitamina D únicamente no es efectiva e incluso podría agravar la situación osteoporótica cuando no está combinada con un correcto aporte de calcio por dieta o suplementación. Hecho demostrado por dos ensayos clínicos en los que aumenta el riesgo de fractura con tratamientos monoterapicos a base de vitamina D únicamente (Smith et al. 2007, Sanders et al. 2010). Con los resultados obtenidos en nuestra investigación y con la relevancia clínica que manifiestan tener los principales mediadores bioquímicos estudiados en este ensayo, adquieren aún más transcendencia los resultados obtenidos respecto a la suplementación con vitamina D y calcio de nuestros participantes. Cabe destacar que el 20% de nuestros controles y el 40% de los casos no tomaban ninguna suplementación. Además, el 58% de casos no resueltos se encuentran dentro de los pacientes que no toman ningún tipo de suplementación. Según los resultados obtenidos al realizar la comparación de medias obtenemos una significación estadística entre el grupo control y el grupo casos no resueltos (A vs C) ($p=0,03$) donde parece que gana peso la hipótesis de que la falta de una correcta suplementación podría estar relacionado con la aparición y no resolución de la osteonecrosis tras su tratamiento. También cabe destacar la comparación entre casos y controles (A vs B+C) y entre casos resueltos y no resueltos (B vs C) con tendencia a la significación estadística ($p=0,08$) lo que muestra una tendencia a favor de nuestra hipótesis. Mediante estos resultados podríamos decir que los bajos niveles de

vitamina D en nuestra muestra puede estar relacionada con una incorrecta suplementación por parte de un alto porcentaje de participantes.

En el caso de los antireabsortivos para el tratamiento de la osteoporosis la literatura nos indica mediante estudios aleatorizados a doble ciego que tanto para los bisfosfonatos como el denosumab para demostrar su eficacia anti-fractura, Harris et al. 1999, Reginster et al. 2000, McClung et al. 2001, Chesnut et al. 2004, Black et al. 2007, que es crucial la realización por el paciente de una correcta suplementación de vitamina D y calcio (Nakamura et al. 2017). Lo mismo sucede en el caso de los pacientes oncológicos en tratamiento con antireabsortivos como se indica en el “summary of product characteristics (SPC) Xgeva® denosumab” (Xgeva (denosumab) summary of product characteristics. 2016). Es de vital importancia la corrección previa de los niveles de Vit. D y calcio de esta manera se evitara el riesgo de hipocalcemia al iniciar el tratamiento con antireabsortivos (Wang-Gillam et al. 2008, Body et al. 2015, Manzanaque et al. 2017).

La hipocalcemia es una reacción adversa bien conocida producida por los bisfosfonatos por su capacidad de inhibir los osteoclastos, disminuyendo así los niveles séricos de Ca. En los pacientes que toman bisfosfonatos orales para la osteoporosis se detectan niveles de calcio menores pero sin relevancia clínica, solo en pacientes hipotiroideos se han descrito signos clínicos muy graves de hipocalcemia (Schussheim et al. 1999), suceso que generalmente ocurre con los bisfosfonatos IV. Este hecho es más grave en pacientes con niveles menores de Vit. D y por lo tanto se considera un factor de riesgo, pudiéndose minimizar mediante una adecuada suplementación (Rosen et al. 2003, Maalouf et al. 2006). Ya que se han descrito casos graves de hipocalcemia tras la toma de bisfosfonatos IV en casos de osteomalacia oculta por déficit de vitamina D. Este déficit es común en la tercera edad y sobre todo en pacientes con síndromes de

malabsorción intestinal como bypass gástrico, enfermedad celiaca, y fibrosis quística (Clifford et al. 2003).

Con los resultados obtenidos respecto a los niveles de vitamina D de nuestros participantes y por la falta de adhesión a la suplementación con vitamina D y calcio, observamos que el 54% de nuestra muestra se encuentra en una situación deficitaria respecto a los niveles recomendados de vitamina D. Al revisar la bibliografía encontramos situaciones semejantes incluso posiblemente más exacerbadas y esto genera una situación potencialmente de riesgo que consideramos digna de mención.

Por lo anteriormente expuesto y por los resultados obtenidos en nuestro estudio la correcta suplementación con calcio y vitamina D en pacientes que toman fármacos antireabsortivos puede ser de vital importancia el mantenimiento de los niveles séricos óptimos de los diferentes mediadores del metabolismo óseo. Tanto para la correcta función de los fármacos antireabsortivos, como para la posible prevención y tratamiento de la ONMRM como para la prevención de otros efectos adversos.

Los principales factores de riesgo asociados a la aparición de la osteonecrosis que medimos en nuestra investigación fueron: el tiempo de exposición al fármaco, el tratamiento dental como factor precipitante de la ONMRM, el hábito tabáquico, la diabetes mellitus y la medicación concomitante con glucocorticoides. Se obtuvo significación estadística respecto a los corticoides al comparar las medias entre control y caso no resuelto, así como entre caso resuelto y caso no resuelto. Lo que indica que la toma de corticoides puede ser un factor importante frente a la aparición de la ONMRM y también podemos encontrar esta relación entre casos resueltos y casos no resueltos lo que pudiera determinar un peor pronóstico frente a la resolución de un posible caso osteonecrosis. En la bibliografía revisada encontramos que Ruggiero et al. 2014 establece los corticoides como factor de riesgo bien conocido, sin embargo, el hecho de

que exista la posibilidad de que estos jueguen un papel relevante entre la resolución y no del caso como indican nuestros resultados ($p=0,04$) resulta relevante y no hemos encontrado publicación alguna a este respecto.

En relación a los factores demográficos, se pueden considerar factores de riesgo la edad y el género. Observamos que el 72% de los casos y el 85% de controles son mujeres frente a 28% de los casos y 15% de controles hombres, con una edad media de 69 ± 13 años. Hoy día hay muchas publicaciones que indican esta relación, hecho que se puede deber a la mayor incidencia de patologías que requieren tratamientos con antireabsortivos en el caso de las mujeres (Ruggiero et al. 2014).

En relación al modo de aparición de la ONMRM, en el 76,9% de los casos se produce tras tratamiento dental y un 23% de forma espontánea lo cual concuerda con la bibliografía revisada que indica que el tratamiento dental es el principal factor de riesgo o detonante para el desarrollo de ONMRM. En el trabajo de Filleul et al. 2010, podemos observar que los resultados son similares a los obtenidos en nuestro trabajo con un 67% de aparición de ONMRM tras extracción dentaria y un 26% de forma espontánea.

El tiempo medio de toma del fármaco tras la aparición de la ONMRM fue de 5 años para el total de la muestra. Al realizar la comparación de medias para los diferentes grupos no se obtuvo significación estadística puesto que el diseño del estudio se realizó pareando los casos con los controles. Con la bibliografía revisada podemos justificar que el consumo de este tipo de fármacos tiene un componente acumulativo y conocemos que independientemente de las indicaciones por las que se prescribió el fármaco, la duración de la terapia antireabsortiva sigue siendo un factor de riesgo para desarrollar ONMRM (Ruggiero et al. 2014).

En la gran mayoría de la bibliografía revisada se asocia la vía de administración del fármaco a la patología base separándolos en dos grupos: pacientes oncológicos con

terapia intravenosa y pacientes osteoporóticos con terapia por vía oral. En el caso de nuestra investigación se decidió separar estas variables en diferentes grupos. Se trataron a las variables patología base y vía de administración de forma independiente. La variable patología base se dividió en tres grupos: pacientes oncológicos, pacientes con mieloma múltiple y pacientes con osteoporosis. Para la variable vía de administración se dividió en vía oral, vía intravenosa y combinado.

Respecto a la patología base por la que se les prescribió el fármaco antireabsortivo se obtuvo significación estadística en la comparación de medias entre casos resueltos y los no resueltos (B vs C) ($p=0,05$), lo que indica que la enfermedad base por la que se tomó la medicación puede jugar un papel importante en la posible resolución del caso. Al comparar los controles frente a los casos resueltos (A vs B) y controles frente a los casos no resueltos (A vs C) encontramos tendencia a la significación en ambos casos, ($p=0,06$ y $p=0,09$ respectivamente). Lo que nos indica una posible tendente relación entre la enfermedad de base y la posible aparición de la osteonecrosis, además, esto nos muestra que los casos de osteonecrosis en pacientes con mieloma son claramente más complejos de resolver, seguidos de los pacientes oncológicos y por último los pacientes osteoporóticos que ofrecen una tasa de resolución más favorable. La mayor incidencia de ONMRM de los pacientes con mieloma múltiple y oncológicos cuadra con la bibliografía revisada con el trabajo Filleul et al. 2010, donde podemos observar que el 43% de pacientes con ONMRM por bisfosfonatos padecían mieloma múltiple y el 46% procesos oncológicos frente al 10% que padecían osteoporosis. Este estudio representa muy bien a la población con ONMRM por bisfosfonatos puesto que estudia a una población total de 2400 pacientes. En nuestro estudio, respecto al tipo de fármaco prescrito al realizar la comparación de medias encontramos significación en controles frente a casos (A vs B+C) ($p=0,02$) y en

controles frente a casos resueltos (A vs B) ($p=0,002$) lo que indica que el tipo de fármaco prescrito juega un papel muy relevante en la presencia o ausencia de ONMRM. Lo que significa que los bisfosfonatos han sido los principales fármacos que han generado la osteonecrosis puesto que han sido los principales fármacos que se han podido estudiar por las características de nuestra muestra. En este punto cabe destacar la revisión sistemática de Boquete et al. 2016 que muestra los datos de un total de 8963 pacientes con una variedad de tumores sólidos y en donde se observa un mayor riesgo de ONMRM en pacientes tratados con denosumab, en comparación con los bisfosfonatos (RR 1,48, IC 95%: 0,96–2,29, $P = 0,078$) o placebo (RR 16,28, 95% IC: 1,68-158,05, $P = 0,017$).

La vía de administración del fármaco puede jugar un papel importante en la aparición de la ONMRM tanto para los casos resueltos como no resueltos pero se descarta que tenga alguna relación con la resolución del caso o no. Cuando analizamos detalladamente estos datos observamos que la vía intravenosa y combinada (intravenosa + oral) representan el 80 % de los controles y el 70% de los casos por lo que podemos deducir que la vía de administración intravenosa juega un factor muy importante a la hora de la aparición de la osteonecrosis. Entre los casos resueltos y no resueltos, no se obtuvieron diferencia significativas, pero si, una tendencia a la significación ($p= 0,10$) puesto que el 46% de los casos resueltos tomaron el fármaco por vía oral frente al 91% de los casos no resueltos que fue por vía intravenosa y combinada. Esta tendencia observada en nuestra investigación concuerda con los resultados obtenidos respecto a la variable patología de base que nos indicaba que en los pacientes con mieloma y oncológicos son menores los índices de resolución de la osteonecrosis. Esta situación puede ser la causa de que ese tipo de pacientes han sido tratados con dosis mayores de fármacos antireabsortivos por vía intravenosa o combinada por sus necesidades

terapéuticas. Esto es una realidad que actualmente se conoce mediante diversa bibliografía como nos indica (Ruggiero et al. 2014, Filleul et al. 2010). Hoy día se sabe que los pacientes con cáncer que reciben tratamiento antireabsortivo, el riesgo de ONMRM frente a pacientes con osteoporosis expuesta a medicamentos antireabsortivo, es aproximadamente 100 veces mayor para el paciente oncológico (Ruggiero et al. 2014).

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Tras los objetivos planteados y el trabajo realizado siguiendo la metodología expuesta en la sección correspondiente, y posteriormente el análisis de los resultados obtenidos de cada uno de los parámetros estudiados, se proceden a enunciar las siguientes conclusiones:

1. No se hallaron diferencias en los niveles plasmáticos de PTH, vitamina D y calcio en pacientes en tratamiento con antireabsortivos con osteonecrosis de los maxilares, comparándolo con pacientes con el mismo tratamiento farmacológico que no la desarrollaron.
2. Existió relación significativa en los niveles séricos de calcio en los casos resueltos y no resueltos de osteonecrosis de los maxilares, por tanto, los niveles de calcio podrían estar relacionados con la resolución de la osteonecrosis de los maxilares.
3. Se encontró significación estadística en la suplementación de vitamina D y calcio entre el grupo control y los casos en los que no se resolvió la osteonecrosis de los maxilares; lo que indicaría que una incorrecta suplementación podría estar relacionada con la aparición o no resolución de la osteonecrosis de los maxilares.
4. En los pacientes de nuestro estudio, los valores de vitamina D fueron inferiores a la media de los valores establecidos como normales para la población y los de PTH superiores.

ANEXOS

ANEXO 1

Donostia Ospitalea
Hospital Donostia

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. José Ignacio Emparanza Knörr, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa,

CERTIFICA:

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado el Estudio Observacional titulado: **“Valoración de niveles séricos de Vitamina D, PTH y Calcio en pacientes con osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos”**. Código de Protocolo: GGM-ONB-2016-01.

Versión del Protocolo: 1 de 20 de Febrero de 2016

Versión Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: 1 de 20 de Febrero de 2016

Y que este Comité reunido el día 22/03/2016 (recogido en acta 03/2016) ha decidido emitir **Informe Favorable** a que dicho estudio sea realizado por el siguiente investigador:

Josué Hernando Vázquez –Cirugía Maxilofacial - Hospital Universitario Donostia

Lo que firmo en San Sebastián, a 22 de Marzo de 2016

Fdo.: José Ignacio Emparanza

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/Dña....., con DNI.....
manifiesta estar informado/a de la realización del proyecto de Investigación, titulado **Valoración de niveles séricos de Vit D, PTH y Ca en pacientes con osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos** que se desarrolla en las facultades de Odontología de Granada y el Hospital Universitario de San Sebastian/ Donosti Ospitalea.

He sido informado de que participar en dicho Proyecto de Investigación, no supone ningún riesgo para mi salud, sino que permite conocer nuevas pautas para conocer mejor la Osteonecrosis por bisfosfonatos y su tratamiento en los pacientes que lo padecen. De igual manera, he sido informado de que en cualquier momento puedo abandonar el estudio sin perjuicio ninguno.

He sido informado en términos asequibles, del alcance de la Investigación y he tenido la oportunidad de proponer y resolver mis posibles dudas, y de obtener cuanta información complementaria he creído necesaria.

He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos he incluidos en un fichero que estará sometido a Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal

Por lo que doy **MI CONSENTIMIENTO** para participar en el Proyecto de Investigación

Fecha

Firma

ANEXO 3

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DEL ESTUDIO: Valoración de niveles séricos de Vitamina D, Paratohormona y Calcio en pacientes con osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Josué Hernando.

CENTRO:

-Facultad de Odontología. Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja S/N. 18071, Granada.

-Donostia Ospitalea / Hospital Universitario Donostia /San Sebastián.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Donostia, de acuerdo a la legislación vigente, y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Nuestra intención es, tan solo, que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico. Si usted decide revocar su consentimiento, no se recogerán nuevos datos, pero esta revocación no afectará a las investigaciones realizadas hasta el momento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La osteonecrosis de los maxilares asociada a la toma de bisfosfonatos es una patología con poca incidencia que podríamos denominar como rara. El bisfosfonato actúa sobre el metabolismo óseo directamente. Los mediadores bioquímicos relacionados con el metabolismo óseo son múltiples y muy diversos y se ven afectados por la toma de bisfosfonatos. Los desequilibrios generados por las deficiencias de vitamina d y calcio son bien conocidas y las múltiples repercusiones sistémicas que esto tiene, pero este desequilibrio junto con la toma de bisfosfonatos no es tan conocido, pudiendo estar relacionadas con la osteonecrosis de los maxilares. El objetivo de este estudio es conocer el estado del metabolismo óseo del paciente que acude con esta patología asociada a bisfosfonatos para analizar estadísticamente los datos obtenidos.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Es posible que no se obtengan beneficios diagnósticos o clínicos que se puedan aplicar directamente a usted. Sin embargo, se espera que la información obtenida pueda ayudar a consolidar los conocimientos sobre esta patología rara de la cual aun queda mucho por saber. Dado que se trata de una recogida de datos a través de una entrevista personal y recapitulación de datos de la historia clínica, no existen molestias ni riesgos por su participación en este estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Sus datos serán tratados informáticamente y se incorporarán a un fichero automatizado de datos de carácter personal cuyo responsable es el Donostia Ospitalea/Hospital de Donostia/ San Sebastian, cumpliendo con la legislación Española de Protección de Datos.

Sus datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su

historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica, requerimiento de la administración sanitaria o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, si bien los responsables del estudio podrán seguir utilizando la información recogida sobre usted hasta ese momento, a no ser que usted se oponga expresamente.

ANEXO 4

Ficha recogida de datos I

Obtención de datos mediante revisión de historia clínica del paciente.

- Edad.
- Sexo.
- Consumo de tabaco.
- Medicación con corticoides, quimioterapia.
- Motivo de toma de antireabsortivo.
- Antireabsortivo prescrito.
- Duración del tratamiento con antireabsortivo.
- Dosis y vía de administración.
- Método de suplementación con calcio y vitamina D prescrito.
- Modo de aparición de ONMRM: espontáneo o tras tratamiento dental.

ANEXO 5

Ficha recogida de datos II

- Toma o no de suplementos de vitamina D.
- Toma o no de suplementos de calcio.
- Método de suplementación.
- Modo de aparición espontaneo o tras tratamiento.
- Tiempo transcurrido tras aparición de la ONMRM y el tratamiento odontológico (en caso de existir esta relación).

Los 85 participantes del estudio se agruparon en casos resueltos, casos no resueltos y controles. Los pacientes se analizaron respecto a:

- Motivo para la toma del fármaco:
 - Osteoporosis.
 - Mieloma.
 - oncológicos.
- Tipo de fármaco antireabsortivo prescrito:
 - Bisfosfonatos.
 - Denosumab.
 - Combinación de fármacos antireabsortivos.
- Uso y tipo de suplementación:
 - Ninguno.
 - vitamina D.
 - calcio.
 - Ambos.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFIA

Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 959-63.

Arbolea L, Castañeda S. Osteoclastos: mucho más que células remodeladoras del hueso. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014; 6: 109-21.

Ardine M, Generali D, Donadio M, Bonardi S, Scoletta M, Vandone AM, et al. Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw?. *Ann Oncol.* 2006; 17: 1336-7.

Arnett TR. *Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermadades del Metabolismo Mineral.* Madrid: Jarpyo Editores; 2004. p. 1-6.

Baron R, Rawadi G, Roman-Roman S. Wnt signaling: a key regulator of bone mass. *Curr Top Dev Biol.* 2006; 76: 103-27.

Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Osteomalacia: The Missing Link in the Pathogenesis of Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of the Jaws?. *Oncologist.* 2012; 17: 1114-9.

Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1809-22.

Body JJ, Bone HG, de Boer RH, Stopeck A, Van Poznak C, Damião R, et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer.* 2015; 51: 1812-21.

Bonewald LF "A". Osteocyte messages from a bony tomb. *Cell Metab.* 2007; 5: 410-1.

Bonewald LF "B". Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1116: 281-90.

Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Impl Res.* 2016; 27: 367-75.

Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 473: 139-46.

Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Vitamin D (calciferols): metabolism of vitamin D. En: JD Wilson, DW Foster, HM Kronenberg, PR Larsen editores del libro. *Williams Endocrinology.* 9ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p.1166-1169.

Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest.* 1997; 100: 1475-80.

Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1241-9.

Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 6243-49.

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 20: 756-65.

Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitom.* 2008; 11: 325-38.

Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 1032-45.

Dunford JE. Molecular targets of the nitrogen containing bisphosphonates: the molecular pharmacology of prenyl synthase inhibition. *Curr Pharm Des.* 2010; 16: 2961-9.

Endres DB, Rude RK: Vitamin D and its metabolites. En: CA Burtis, ER Ashwood editores del libro. In *Tietz of Clinical Chemistry*. 3^a ed. Philadelphia, WB Saunders Company; 1999. p. 1417-1423.

Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4037-8.

Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010; 136: 1117-24.

Ford JA, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, et al. Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 416-30.

Fraser WD, Logue FC, Gallacher SJ, O'Reilly DS, Beastall GH, Ralston SH, et al. Direct and indirect assessment of the parathyroid hormone response to pamidronate therapy in Paget's disease of bone and hypercalcemia of malignancy. *Bone Miner.* 1991; 12: 113-21.

Gentile C, Martorana A, Lauria A, Bonsignore R. Kinase Inhibitors in Multitargeted Cancer Therapy. *Curr Med Chem.* 2017; 24: 1671-86.

Ghada El-Hajj Fuleihan. Parathyroid hormone secretion and action [sede Web]. Ago 2018, Jul 20, 2017. Uptodate Waltham, Massachusetts. <http://www.uptodate.com/>

Gómez de Tejada R, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, et al. Documento de deposición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev. Osteoporos Metab Miner.* 2011; 3: 53-64.

Gong L, Altman RB, Klein TE. Bisphosphonates pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21: 50-3.

González Macías J, Olmos Martínez JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2: 5-17.

Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol.* 2008; 19: 2091-2.

Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1092: 385-96.

Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev.* 2015; 41: 455-64.

Harold N R, Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women [sede Web]. Aug 2018, Jul 13, 2018. Uptodate Waltham, Massachusetts. <http://www.uptodate.com/>

Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA. 1999; 282: 1344-52.

Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr. 2003; 22: 142-6.

Heim N, Warwas FB, Wilms CT, Reich RH, Martini M. Vitamin D (25-OHD) deficiency may increase the prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw. J Craniomaxillofac Surg. 2017; 45: 2068-74.

Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011; 29: 1125-32.

Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010; 110: 463-9.

Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. J Bone Miner Res. 2010; 25: 1337-49.

Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-6.

Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3215-24.

Julia F Charles. Clinical manifestations and diagnosis of Paget disease of bone [sede Web]. Aug 2018, Feb 07, 2018. Uptodate Waltham, Massachusetts. <http://www.uptodate.com/>

Kamel-ElSayed SA, Tiede-Lewis LM, Lu Y, Veno PA, Dallas SL. Novel approaches for two and three dimensional multiplexed imaging of osteocytes. *Bone.* 2015; 76: 129-40.

Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM.* 2007; 100: 635-40.

Kim JW, Kong KA, Kim SJ, Choi SK, Cha IH, Kim MR. Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone.* 2013; 57: 201-5.

Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg.* 2011; 15: 63-6.

Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 693-701.

Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 2241-7.

Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67: 159-61.

Leizaola-Cardesa IO, Aguilar-Salvatierra A, Gonzalez-Jaranay M, Moreu G, Sala-Romero MJ, Gómez-Moreno G. Bisphosphonates, vitamin D, parathyroid hormone, and osteonecrosis of the jaw. Could there be a missing link? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016; 21: 236-40.

Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, Van Looveren R, Schrooten J, Baatsen P, et al. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest* 2012; 122: 1803-15.

Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1212-21.

Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D measurements. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 1668-71.

Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001; 22: 477-501.

Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 4-8.

Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 243-53.

Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocr Pract.* 2006; 12: 48-53.

Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20: 87-95.

Maitland ML, Lou XJ, Ramirez J, Desai AA, Berlin DS, McLeod HL, et al. Vascular endothelial growth factor pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2010; 20: 346-9.

Manzanares A, Chaguaceda C, Mensa M, Bastida C, Creus-Baró N. Use and safety of denosumab in cancer patients. *Int J Clin Pharm.* 2017; 39: 522-26.

Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22: 701-22.

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115-7.

McCarthy TL, Ji C, Centrella M. Links among growth factors, hormones, and nuclear factors with essential roles in bone formation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 11: 409-22.

McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001; 344: 333-40.

Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 16: CD003188.

Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2: 584-93.

Mundy GR, Eleftheriou F. Boning up on ephrin signaling. *Cell*. 2006; 126: 441-3.

Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M, Murakami K, Ikegami S, Uchiyama S, et al. Vitamin D and calcium are required at the time of denosumab administration during osteoporosis treatment. *Bone Res*. 2017; 5: 17021.

Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BE. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 1859-63.

Owosho AA, Blanchard A, Levi L, Kadempour A, Rosenberg H, Yom SK, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab for metastatic tumors to the bone: A series of thirteen patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016; 44: 265-70.

Peter R, Mishra V, Fraser WD. Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate. *BMJ*. 2004; 328: 335-6.

Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. *Arch Biochem Biophys*. 2008; 473: 112-6.

Pockett RD, Castellano D, McEwan P, Oglesby A, Barber BL, Chung K. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010; 19: 755-60.

Prieto S. *Fisiología Humana*. Madrid: McGraw-Hill; 2005. p. 981-94.

Rajkumar SV. Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma [sede Web]. Aug 2018 Feb 01, 2018. Uptodate Waltham, Massachusetts. <http://www.uptodate.com/>

Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet*. 2008; 372: 155-63.

Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000; 11: 83-91.

Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 2004; 75: 451-61.

Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1503-4.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67: 2-12.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72: 1938-56.

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.

Russell RG. Bisphosphonates: the first 40years. *Bone.* 2011; 49: 2-19.

Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012; 23: 1341-7.

Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 303: 1815-22.

Schusheim DH, Jacobs TP, Silverberg SJ. Hypocalcemia associated with alendronate. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 329.

Seton M, Krane SM. Use of zoledronic acid in the treatment of Paget's disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3: 913-8.

Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 94-8.

Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 1852-7.

Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 379: 39-46.

Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, Brown JE, Carducci M, Diel I, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2016; 24: 447-55.

Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 48: 221-3.

Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000; 289: 1504-8.

Uyenne J, Calhoun CC, Le AD. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. *Dent Clin North Am*. 2014; 58: 369-84.

Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5356-62.

van beek E, Löwik C, van der Pluijm G, Papapoulos S. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in

vitro: A clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 722-9.

Van den Wyngaert T, Wouters K, Huizing MT, Vermorken JB. RANK ligand inhibition in bone metastatic cancer and risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ): non bis in idem? *Support Care Cancer.* 2011; 19: 2035-40.

Wang-Gillam A, Miles DA, Hutchins LF. Evaluation of vitamin D deficiency in breast cancer patients on bisphosphonates. *Oncologist.* 2008; 13: 821-7.

White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun.* 2008; 76: 3837-43.

Willett AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proc Nutr Soc.* 2005; 64: 193-203.

Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev.* 2000; 21: 393-411.

Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 888-94.