Facultad de Odontología

Odontoestomatología
DOI: 10.22592/ode2026n48e347

Biomarcadores orales para reabsorción radicular externa inducida por ortodoncia

Una revisión de la literatura

ACTUALIZACIÓN

Oral Biomarkers for Orthodontically Induced External Root Resorption

A Literature Review

Biomarcadores orais na reabsorção radicular externa induzida por ortodontia

Uma revisão da literatura

Resumen

» **Introducción.** La reabsorción radicular externa inducida por ortodoncia (RREO) es frecuente e impredecible. La radiografía tiene sensibilidad limitada; por ello, biomarcadores en saliva y en líquido crevicular gingival (LCG) podrían permitir detección no invasiva y temprana.

» **Objetivo.** Analizar la evidencia actual sobre biomarcadores orales asociados a la reabsorción radicular externa inducida por ortodoncia, enfatizando su potencial para el diagnóstico temprano de esta condición.

» **Métodos.** Revisión narrativa conforme a criterios SANRA. Búsquedas en PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y SciELO. Se incluyeron estudios en humanos, y animales, que cuantificaran biomarcadores en saliva o en líquido crevicular gingival en presencia de reabsorción inducida por ortodoncia frente a controles; se excluyeron comunicaciones breves, cartas y literatura sin datos originales. Se añadió búsqueda manual. Se integraron 28 estudios.

» **Resultados.** La evidencia encontrada sugiere la participación de múltiples biomarcadores en fluidos orales asociados a la RREO. Proteínas dentinarias como la sialoproteína dentinaria aumentan su presencia en el LCG de dientes sometidos a fuerzas ortodónticas con RREO. Asimismo, se observó un incremento en el cociente RANKL/OPG en pacientes con RREO junto con una disminución de citoquinas antiresortivas. Enzimas de remodelación ósea, como la fosfatasa alcalina, muestran niveles elevados cuando se aplican fuerzas ortodónticas intensas.

» **Conclusiones.** Las proteínas dentinarias son las candidatas más prometedoras para detección precoz y posible estratificación de severidad, mientras que los mediadores óseos e inflamatorios carecen de especificidad diagnóstica. Se requieren estudios longitudinales que validen puntos de corte, evalúen paneles multimarcador y estandaricen muestreo y cuantificación.

AUTORÍA

Munir Sfeir-Bortolotti[1]

Julián-Camilo Restrepo[1]

Gonzalo García-Rojo[2]

1 Departamento de Odontología, Facultad de Ciencias, Universidad de La Serena, La Serena, Chile.

2 Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de La Serena, La Serena, Chile.

CORRESPONDENCIA
Munir Alfonso Sfeir-Bortolotti
munir.sfeirb@gmail.com

Recibido: 29/10/2025
Aceptado: 18/12/2025

CC BY

Palabras clave:
Reabsorción radicular externa; Ortodoncia; Biomarcadores; Líquido crevicular gingival; Diagnóstico precoz.

Abstract

» **Introduction.** Orthodontically induced external root resorption (OIERR) is a frequent and unpredictable complication. Radiographic methods have limited sensitivity; therefore, biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid (GCF) may enable early and non-invasive detection.

» **Objective.** To analyze current evidence on oral biomarkers associated with OIERR, emphasizing their potential for early diagnosis of this condition.

» **Methods.** Narrative review in accordance with SANRA criteria. Searches were conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and SciELO. Included studies were conducted in humans and animals and quantified biomarkers in saliva or GCF in the presence of orthodontically induced resorption versus controls. Short communications, letters, and literature without original data were excluded. Manual reference searching was added. A total of 28 studies were included.

» **Results.** The available evidence suggests the involvement of multiple oral fluid biomarkers in OIERR. Dentin-derived proteins, such as dentin sialoprotein (DSP), were elevated in the GCF of teeth subjected to orthodontic forces with associated resorption. An increased RANKL/OPG ratio was observed in patients with OIERR, along with reduced levels of anti-resorptive cytokines. Bone remodeling enzymes, such as alkaline phosphatase, were elevated under intense orthodontic forces.

» **Conclusions.** Dentin proteins appear to be the most promising candidates for early detection and potential severity stratification, whereas bone and inflammatory mediators lack diagnostic specificity. Longitudinal studies are needed to validate cutoff points, assess multimarker panels, and standardize sampling and quantification methods.

Keywords: External root resorption; Orthodontics; Biomarkers; Gingival crevicular fluid; Early diagnosis.

Resumo

» **Introdução.** A reabsorção radicular externa induzida por ortodontia (RREO) é uma complicação frequente e imprevisível. Os métodos radiográficos apresentam sensibilidade limitada; por isso, biomarcadores presentes na saliva e no fluido crevicular gengival (FCG) podem possibilitar a detecção precoce e não invasiva.

» **Objetivo.** Analisar criticamente as evidências atuais sobre biomarcadores orais associados à RREO, com ênfase no seu potencial diagnóstico precoce.

» **Métodos.** Revisão narrativa conforme os critérios SANRA. Realizaram-se buscas nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e SciELO. Foram incluídos estudos com humanos e animais que quantificaram biomarcadores na saliva ou no FCG na presença de reabsorção induzida por ortodontia em comparação com controles. Excluíram-se comunicações breves, cartas e literatura sem dados originais. Adicionou-se busca manual. Foram integrados 28 estudos.

» **Resultados.** As evidências sugerem o envolvimento de múltiplos biomarcadores em fluidos orais associados à RREO. Proteínas dentinárias como a sialoproteína dentinária apresentaram aumento no FCG de dentes submetidos a forças ortodônticas com RREO. Também foi observado um aumento na razão RANKL/OPG em pacientes com RREO, juntamente com uma diminuição de citocinas anti-reabsortivas. Enzimas relacionadas à remodelação óssea, como a fosfatase alcalina, mostraram níveis elevados sob forças ortodônticas intensas.

» **Conclusões.** As proteínas dentinárias são os biomarcadores mais promissores para detecção precoce e possível estratificação de severidade, enquanto mediadores ósseos e inflamatórios apresentam baixa especificidade diagnóstica. São necessários estudos longitudinais que validem pontos de corte, avaliem painéis multimarcadores e padronizem métodos de coleta e quantificação.

Palavras-chave: Reabsorção radicular externa; Ortodontia; Biomarcadores; Fluido gengival crevicular; Diagnóstico precoce.

Introducción

El tratamiento ortodóncico se ha vuelto cada vez más común debido a la elevada prevalencia de maloclusiones a nivel global (≈56% en niños/adolescentes).[1] Si bien la ortodoncia corrige eficazmente las discrepancias dentomaxilofaciales, no está exenta de complicaciones. Entre ellas destaca la reabsorción radicular externa asociada a ortodoncia (RREO), un proceso patológico en que la raíz dental sufre pérdida progresiva de dentina y cemento por la acción de osteoclastos. La reabsorción radicular externa puede ser de origen inflamatorio y suele clasificarse según su localización y extensión.[2] En el contexto ortodóncico, la RREO es una secuela común: estudios reportan que hasta un 73–90% de dientes presentan algún grado de RREO histológico/radiográfico, aunque sea leve.[3] Afortunadamente, en la mayoría, la pérdida radicular es mínima; no obstante, en alrededor del 1–5% de los casos se desarrolla una RREO severa (pérdida >1/3 de la longitud radicular) que compromete el pronóstico y estabilidad del diente.[4–6]

Actualmente, la detección de la RREO depende casi exclusivamente de métodos imagenológicos. Estas técnicas permiten confirmar la resorción sólo cuando ya ha ocurrido destrucción sustancial de tejido radicular, limitando la detección precoz.[7] Además, aportan información estática y retrospectiva –no revelan si el proceso resortivo está activo ni predicen su progresión– y su interpretación puede ser subjetiva, dependiendo del observador. Dado que interrumpir o modificar oportunamente la mecánica ortodóncica puede impedir daños mayores si se identifica temprano un caso propenso a RREO severa, existe una necesidad clínica de métodos diagnósticos complementarios más sensibles y objetivos. En este escenario, la investigación contemporánea se ha volcado a explorar el papel de los biomarcadores moleculares.

Un biomarcador se define como una sustancia biológica mensurable que funciona como indicador de un proceso fisiológico o patológico, o de la respuesta a una intervención terapéutica.[8] En Odontología, los biofluidos orales como la saliva y el líquido crevicular gingival (LCG) son fuentes accesibles y no invasivas de biomarcadores. El LCG, en particular, permite una muestra sitio-específica (alrededor de dientes individuales), reflejando eventos locales en el periodonto del diente afectado; la saliva, en cambio, aunque no posee especificidad anatómica, brinda una visión global pero diluida de todo el entorno oral, permitiendo detectar procesos patológicos de forma general, convirtiéndose en una herramienta útil de cribado temprano de la RREO. Durante el movimiento dentario ortodóncico (MDO), se desencadena un microambiente inflamatorio en el periodonto que activa una remodelación ósea alveolar y, colateralmente, puede inducir resorción radicular externa. Este microambiente conlleva la liberación de numerosas citoquinas, enzimas y proteínas de la matriz desde los tejidos óseo y dentinario adyacentes.[9] La hipótesis central plantea que estas biomoléculas, al alcanzar concentraciones detectables en saliva o en LCG,

podrían actuar como indicadores tempranos de RREO, incluso antes de que existan evidencias radiográficas.

En los últimos años, múltiples estudios[3,10–23] han investigado diversos biomarcadores salivales y creviculares asociados a la RREO. Estos abarcan mediadores del remodelado óseo, mediadores inflamatorios, componentes de la matriz dentinaria y cemento que se liberan al degradarse el tejido radicular. Sin embargo, no todos ellos poseen la especificidad o viabilidad necesaria para su eventual uso clínico.

En base a lo anterior, esta revisión narrativa se planteó el objetivo de analizar la evidencia actual sobre biomarcadores orales asociados a la RREO, enfatizando su potencial para el diagnóstico temprano de esta condición para posteriormente clasificar los biomarcadores relevantes asociados a RREO según su origen fisiopatológico, analizar la especificidad de cada biomarcador para la RREO junto a su potencial utilidad clínica y la factibilidad de su detección con métodos accesibles, e identificar lagunas de evidencia y proponer lineamientos para futuros estudios que validen clínicamente los biomarcadores con mayor potencial.

Metodología de la revisión narrativa

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura, justificada por el carácter amplio y heterogéneo del tema. A diferencia de una revisión sistemática, este abordaje permite integrar hallazgos de estudios clínicos variados junto con información básica, ofreciendo una perspectiva comprensiva y crítica. No obstante, se siguieron lineamientos, Scale for the Assessment of Narrative Review Articles (SANRA)[24] para reforzar la rigurosidad en la búsqueda y la presentación de resultados.

Fuentes de información

Se efectuó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y SciELO. Adicionalmente, se consultaron los registros de ensayos clínicos, incluyendo ClinicalTrials.gov, la Plataforma Internacional de Registros de Ensayos Clínicos de la OMS (ICTRP) y el registro ISRCTN. Se realizó búsqueda manual de referencias a partir de artículos clave. La última búsqueda se realizó en agosto de 2025.

Estrategia de búsqueda

Se emplearon términos controlados (MeSH/DeCS) y palabras clave libres relacionados con el tema, combinándolos con operadores booleanos (AND, OR). Ejemplo de ecuación de búsqueda en PubMed: “External apical root resorption” AND “orthodontics” AND (“biomarkers” OR “gingival crevicular fluid” OR “saliva”). Se consideraron publicaciones en inglés y español, no limitándose por fecha para incluir antecedentes clásicos vigentes y estudios recientes.

Criterios de selección

Se incluyeron estudios in vivo que analizaran la presencia/concentración de biomarcadores en LCG o saliva en contexto de RREO. Se consideraron tanto estudios clínicos en humanos como investigaciones en modelos animales o ex vivo cuando aportaran información relevante. También se incluyeron revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años. Se excluyeron reportes meramente descriptivos sin datos cuantitativos, comunicaciones breves, cartas al editor y literatura secundaria sin análisis exhaustivo de la información. La información de interés incluyó: concentración de biomarcadores en LCG/saliva (medida en pg/ml, ng/ml o unidades de actividad enzimática), diferencias medias entre grupos (RREO vs. No RREO), correlación de los niveles con la severidad de RREO (ej. grados milimétricos) y propiedades diagnósticas reportadas (sensibilidad, especificidad, cut-offs).

Proceso de selección y extracción

Tras la búsqueda inicial, se eliminaron duplicados y dos revisores de forma independiente examinaron títulos/resúmenes para descartar estudios claramente irrelevantes. Luego se obtuvieron textos completos de los registros potencialmente elegibles, aplicando los criterios de inclusión/exclusión. Se extrajeron de cada fuente los datos clave mencionados, prestando especial atención a los valores numéricos promedio y significancia estadística de las diferencias encontradas (**Figura 1**).

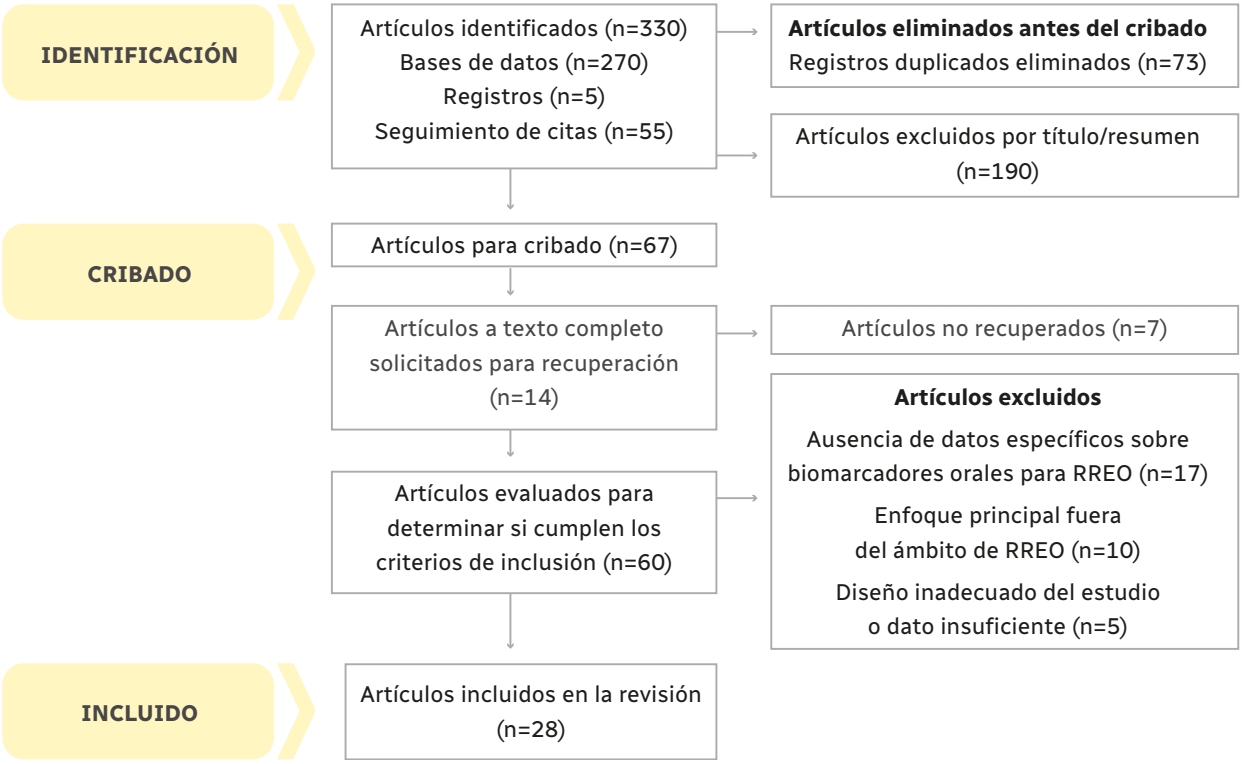


Figura 1. Diagrama de flujo. Proceso de identificación de estudios

Síntesis de la evidencia disponible

A continuación, se presenta la evidencia agrupada según la naturaleza biológica de los biomarcadores estudiados en RREO:

Biomarcadores óseos asociados a RREO

Los movimientos ortodóncicos desencadenan una remodelación en el hueso alveolar, por lo que varios mediadores óseos han sido investigados como posibles indicadores indirectos de RREO. Entre los más estudiados figuran el sistema RANKL/ OPG, la osteopontina y proteínas relacionadas a la resorción ósea.

RANKL/ Osteoprotegerina

El ligando activador del receptor nuclear kappa-B (RANKL) es una citoquina clave que estimula la diferenciación y activación de osteoclastos al unirse a su receptor RANK, promoviendo la resorción ósea. La Osteoprotegerina (OPG), en cambio, es un receptor señuelo que se une a RANKL impidiendo su interacción con RANK, actuando como freno a la osteoclastogénesis.[10] Un equilibrio RANKL/OPG desplazado hacia RANKL favorece la resorción ósea. Estudios en ortodoncia han demostrado que la aplicación de fuerza causa aumento de RANKL y disminución de OPG en LCG en fases tempranas del movimiento dentario.[10] Dado que la RREO comparte mecanismos de resorción con la remodelación ósea, se ha investigado este eje en pacientes con reabsorciones. Un trabajo evidenció que la concentración de RANKL en LCG estaba significativamente elevada en sujetos con RREO moderada y severa en comparación a controles de pacientes sin tratamiento ortodóncico iniciado y sin evidencia de RREO radiográficamente detectada.[11] Sin embargo, estos autores señalaron que tal elevación podría reflejar la remodelación ósea alveolar inherente al tratamiento ortodóncico más que la resorción radicular per se. En la misma línea, recientemente se confirmó que la razón RANKL/OPG tiende a ser mayor en dientes con RREO comparados con controles, apoyando su asociación con actividad resortiva.[3] Pese a ello, debido a la ubicuidad del sistema RANKL/OPG en procesos de remodelado óseo, su valor diagnóstico específico para RREO es limitado; un RANKL elevado podría indicar remodelación ósea activa por la ortodoncia, aunque la raíz no esté siendo afectada.

Osteopontina

Osteopontina (OPN) es una glicoproteína de matriz ósea producida por osteoblastos y otros tipos celulares, con funciones en la adhesión celular y regulación de osteoclastos. En pacientes sometidos a tratamiento ortodóncico, con evidencia radiográfica de RREO moderada y severa, se ha detectado OPN elevada en el LCG, sin embargo, al ser comparados estos niveles con los de pacientes no sometidos a tratamiento ortodóncico ni con evidencia de RREO, se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Más aún, los autores advirtieron que probable-

mente esta proteína provenía del hueso alveolar adyacente en remodelación más que del área específica de resorción radicular.[11] Esto indica nuevamente un problema de especificidad: la OPN aumentaría ante cualquier activación osteoclástica en hueso y no exclusivamente por la resorción de dentina radicular. En consecuencia, aunque la presencia de osteopontina pueda señalar un ambiente osteoclástico activo, no permite distinguir si la resorción ocurre en hueso o en la raíz dental.

Proteína matricial dentinaria-1

Aunque su nombre sugiere origen dentinario, la proteína matricial dentinaria-1 (DMP-1) es una fosfoglucoproteína no colágena que se encuentra tanto en dentina como en tejido óseo. Participa en la mineralización y es expresada por odontoblastos y osteocitos. Balducci et al. detectaron niveles elevados de DMP-1 en el LCG de pacientes con RREO en comparación con controles sin tratamiento ortodóncico ni evidencia de RREO, con una diferencia estadísticamente significativa.[20] Esto inicialmente apuntaría a DMP-1 como señal de resorción de dentina. Sin embargo, al estratificar por severidad, no hallaron diferencias significativas entre RREO moderada vs severa, sugiriendo que, una vez iniciado el proceso, la liberación de DMP-1 podría saturarse o provenir de fuentes adicionales. De hecho, se argumenta que la DMP-1 detectada podría originarse mayormente del hueso alveolar en remodelación y no exclusivamente de la dentina radicular,[12] es así que debido a la presencia de DMP-1 en tejidos óseos, resultaría inadecuado considerarla un marcador específico de RREO. En resumen, se requieren más estudios, y que involucren grupos controles que estén tratándose ortodóncicamente sin evidencia de RREO, para discernir si la DMP-1 elevada en el LCG se debe específicamente a resorción radicular o es un epifenómeno del remodelado óseo concomitante.

Por consiguiente, los marcadores provenientes de hueso carecen de especificidad puesto que cualquier movimiento ortodóncico activo con remodelación alveolar podría elevarlos, exista o no resorción patológica de la raíz. Aunque sirven para confirmar que hay actividad osteoclástica/perdida ósea asociada al tratamiento, no permiten diagnosticar RREO de manera fiable.

Biomarcadores inflamatorios asociados a RREO

El proceso de resorción radicular inducido está íntimamente ligado a la inflamación local del ligamento periodontal frente a la fuerza ortodóncica. Numerosas citocinas proinflamatorias mediadoras de la respuesta inmune y del remodelado han sido investigadas en este contexto.[13]

Interleucinas proinflamatorias

La IL-1β y la IL-6 son citocinas clásicas liberadas por células del periodonto durante la respuesta a la presión ortodóncica. Estudios reportan presencia de IL-1β aumentada en LCG de dientes con RREO,[13] sin embargo, el desarrollo de la

información en cuanto a su participación en el proceso de RREO resulta vago. En cuanto a IL-6, Kunii et al.[14] demostraron que sus concentraciones en LCG eran significativamente mayores en pacientes con RREO severa respecto a paciente en tratamiento ortodóncico sin evidencia de RREO, correlacionando además con la magnitud y duración de la fuerza aplicada. La IL-6 es un potente estimulador de la osteoclastogénesis y su elevación sostenida puede promover resorción,[14,25] asociándose, en modelos animales, con progresión de la reabsorción radicular inducida mecánicamente.[26]

En conjunto, las citocinas pro-inflamatorias tienden a aumentar en el ambiente del diente sometido a fuerza ortodóncica, más aún si hay RREO activa. No obstante, un aspecto crítico es que dichas interleucinas también aumentan simplemente por la inflamación periodontal que acompaña al movimiento ortodóncico, aunque la resorción radicular sea mínima o fisiológica. Por ejemplo, IL-6 se eleva a los pocos días de iniciar ortodoncia en prácticamente todos los pacientes, como parte de la respuesta normal en el ligamento periodontal.[15,16] Por ello, al igual que con los marcadores óseos, resulta necesario un mayor desarrollo de estudios que permitan discernir si la presencia de IL-1β o IL-6 elevada en LCG logre distinguir entre un caso con RREO patológica significativa y otro con solo remodelado alveolar adaptativo. Esto limita mucho su utilidad como biomarcadores diagnósticos específicos de RREO, ya que, podrían generar falsos positivos en pacientes sin daño radicular clínicamente relevante.

Interleucinas antiinflamatorias

El organismo también libera mediadores antiinflamatorios para contrarrestar el proceso de resorción. Uno de ellos, el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), que bloquea los receptores de IL-1 reduciendo la cascada inflamatoria. En un estudio, los niveles de IL-1ra en LCG fueron significativamente menores en pacientes con RREO inducida (promedio ~320 pg/ml) que en controles sin ortodoncia (~658 pg/ml).[17] Esta diferencia sugiere que la presencia de RREO se asocia a una caída de IL-1ra, probablemente por consumo o desequilibrio a favor de IL-1 activa en el microentorno. De hecho, Mandour et al., propusieron un valor de IL-1ra ≤ 432 pg/ml como punto de corte indicativo de resorción activa, con 80% de sensibilidad/especificidad en su cohorte.[17] Sin embargo, es importante notar que el descenso de IL-1ra podría ser un fenómeno general del MDO, ya que, al aplicar fuerza ortodóncica se genera inevitablemente cierta inflamación local, como la hialinización del ligamento periodontal, que per se reduce IL-1ra en comparación al estado sano. Por tanto, un IL-1ra bajo podría presentarse en cualquier paciente bajo tratamiento ortodóncico, aunque no desarrolle RREO significativa, más aún debido al origen no específico de IL-1ra respecto a dentina.[17]

En síntesis, los marcadores antiinflamatorios abordados tienden a estar deprimidos cuando hay resorción activa,[17,18] no obstante, de nuevo la especificidad es un problema: la disminución de IL-1ra acompaña a la ortodoncia en general y no

exclusivamente a la RREO, por lo que su valor aislado es discutible. Así, se destaca la necesidad de estudios que comparen la concentración de IL-1ra en LCG en pacientes sometidos a tratamiento ortodóncico que presenten RREO v/s paciente sometidos al mismo tratamiento pero sin RREO, de manera de determinar si los valores de esta interleucina antiinflamatoria se modifican dependiendo de exclusivamente la presencia de RREO, manteniendo las condiciones de remodelación ósea propia del tratamiento.

Biomarcadores de la matriz dentinaria asociados a RREO

Este grupo comprende proteínas exclusivas o predominantes de la dentina y el complejo pulpar, que pueden liberarse al medio externo cuando ocurre resorción del tejido radicular. Dado que la RREO implica destrucción de dentina mineralizada, la detección de sus componentes orgánicos en LCG o saliva se postula como la vía más directa para identificar dicha lesión de manera específica.[12,13,17,21,27]

Sialofosfoproteína dentinaria

La sialofosfoproteína dentinaria (DSPP) es la principal proteína no colágena de la dentina, sintetizada por odontoblastos. Es una pro-proteína que se escinde postraduccionalmente en al menos dos fragmentos principales: la sialoproteína dentinaria (DSP) y la fosfoproteína dentinaria (DPP), además de péptidos adicionales menores.[19] Estas proteínas de la matriz dentinaria cumplen roles en la mineralización durante la formación radicular, y en condiciones normales permanecen atrapadas en la dentina.[19,28] Su presencia en el LCG indicaría una disrupción de la matriz dentinaria –es decir, resorción radicular– lo cual las hace candidatos altamente específicos para RREO.[17,27]

Mandour et al.,[17] evaluaron la DSPP en el LCG de incisivos con RREO vs controles no tratados ortodóncicamente y sin reabsorción, encontrando niveles marcadamente elevados de DSPP en el grupo con ortodoncia: 30,1 ± 9,6 pg/ml frente a 1,6 ± 1,0 pg/ml en controles (diferencia $p<0,001$). Además, incluyeron un grupo de niños con resorción fisiológica que presentó concentraciones aún mayores (~39 pg/ml), lo que evidencia que la DSPP se libera en cualquier proceso de resorción dentinaria activa, sea ésta patológica o fisiológica. Es más, este estudio calculó un punto de corte de DSPP ≥7,33 pg/ml en LCG para detectar la presencia de resorción radicular con 100% de sensibilidad y especificidad en su muestra, posicionando a la DSPP como un excelente candidato diagnóstico.

Otro estudio reciente validó un kit inmunocromatográfico de detección rápida para DSPP, encontrando que distinguía eficazmente entre pacientes sanos sin tratamiento ortodóncico ni RREO, con RREO moderada y RREO severa.[27] Cabe resaltar que, según la encuesta incluida por el estudio, la toma de muestra de LCG fue considerada sencilla y segura por ortodoncistas clínicos, lo que sugiere factibi-

lidad de implementar una prueba de DSPP en la práctica. En conjunto, la evidencia señala que la DSPP es el biomarcador más específico actualmente identificado para RREO: únicamente se origina del tejido dentinario afectado y ya cuenta con métodos de detección en desarrollo. Su elevación indica presencia de resorción, y es detectable incluso en etapas tempranas.

Fosfoproteína dentinaria

La fosfoproteína dentinaria (DPP) constituye el segmento C-terminal altamente fosforilado de la DSPP, rica en residuos de ácido aspártico que le confieren gran afinidad por calcio. La DPP es esencial en la nucleación mineral de la dentina.[19] En condiciones fisiológicas, permanece integrada a la matriz dentinaria; pero durante la RREO es liberada y difunde hacia el LCG.[13] Varios estudios han confirmado que los niveles de DPP en LCG son significativamente más altos en dientes con RREO que en controles: por ejemplo, Mah & Prasad[12,19] reportaron valores medios de 9,3 ± 4,7 µg/ml en dientes con RREO vs 5,1 ± 4,1 µg/ml en controles, diferencia estadísticamente significativa. Además, la DPP ha mostrado cierta correlación con la severidad de la reabsorción: Balducci et al.,[20] encontraron variaciones suficientemente distintas de DPP entre reabsorciones moderadas y severas como para distinguir el grado mediante su medición.

Kapoor et al.,[3] en una revisión también identificaron una correlación positiva significativa entre el grado de RREO y los niveles de DPP en fluidos orales. Estos datos sugieren que la DPP podría emplearse no solo para detectar la presencia de resorción, sino también para estimar su severidad, donde una mayor concentración se traduciría en una resorción más severa. Sin embargo, un detalle importante es que la DPP no es totalmente específica: Kereshanan et al.,[21] detectaron DPP en LCG de dientes sometidos a reabsorción fisiológica y también en niveles basales en dientes permanentes en ortodoncia sin evidencia radiográfica de RREO. Esto implica que pequeñas cantidades de DPP pueden liberarse durante el remodelado de los tejidos dentarios. Por tanto, se ha propuesto establecer umbrales de referencia de DPP para diferenciar resorción patológica de variaciones fisiológicas. Mona et al.,[13] recomiendan investigaciones para determinar valores de corte claros, pues la presencia de DPP en estado basal podría afectar la interpretación de una prueba diagnóstica.

En resumen, la DPP es un marcador muy sensible a la resorción y con potencial para correlacionar con severidad, pero se debe manejar con precaución su especificidad. Probablemente servirá más como parte de un panel combinado (junto con DSPP u otros) o considerando incrementos sobre un nivel basal individual, el que permitiría discernir entre niveles normales de concentración de DPP presente en los fluidos orales frente a procesos fisiológicos vs a niveles de concentración DPP que indiquen el curso de RREO.

Sialoproteína dentinaria

La sialoproteína dentinaria (DSP) corresponde al fragmento N-terminal de la DSPP, de naturaleza glicoproteica y específica de dentina. Es menos estudiada que la DPP, pero igualmente se ha detectado en LCG en el contexto de resorción. Kereshanan et al.,[21] identificaron DSP en LCG tanto durante la reabsorción radicular fisiológica, como en dientes permanentes con movimiento ortodóncico, no así en dientes no sometidos a ortodoncia y sin evidencia de RREO. Se observó un aumento de la concentración de DSP en presencia de resorción radicular respecto a niveles prácticamente indetectables en dientes no sometidos a ortodoncia y sin RREO. Además, Balducci et al.,[20] describieron diferencias significativas en DSP entre casos de RREO moderada vs severa, lo que sugiere que también podría reflejar la severidad del proceso. No obstante, la especificidad de la DSP ha sido cuestionada por algunos hallazgos moleculares: el gen que codifica DSPP, y por ende DSP, se expresa también en osteoblastos y otros tejidos duros. Qin et al.,[22] demostraron una expresión de DSPP en hueso, indicando que pequeñas cantidades de DSP podrían originarse en el remodelado óseo normal. Esto concuerda con la detección de DSP en LCG de controles sin RREO bajo ortodoncia, posiblemente liberada desde hueso alveolar por la remodelación fisiológica. Sin embargo, otros autores argumentan que la DSP es más específica de dentina que la propia DPP: estudios inmunohistoquímicos la ubican predominantemente dentro de odontoblastos, y asociada a predentina, dentina y pulpa, descartando su presencia significativa en hueso, cartílago o cemento.[28] Según esta visión, la DSP detectada en controles ortodóncicos sin RREO obedecería no a un origen óseo sino a liberación desde la dentina en formación o a reabsorciones fisiológicas rápidamente reparadas,[21] es así que su presencia basal potencial implica que por sí sola podría arrojar falsos positivos.

Discusión

La presente revisión narrativa analizó críticamente diversos biomarcadores en saliva y LCG propuestos para el diagnóstico complementario de la RREO. En general, los hallazgos confirman que, si bien existe un amplio abanico de moléculas que cambian sus niveles durante el tratamiento ortodóncico y la RREO, solo una minoría reúne las características ideales de un biomarcador clínico útil, dada su alta especificidad para el proceso patológico en cuestión, diferencia consistente entre individuos afectados y no afectados, y su capacidad de indicar la severidad.

Por un lado, se identifican biomarcadores relativamente inespecíficos que ciertamente se alteran con el movimiento dentario, pero no distinguen adecuadamente cuándo dicho movimiento ha provocado reabsorción patológica de la raíz. En este grupo se encuentran los mediadores óseos y citocinas inflamatorias. Numerosos estudios han demostrado variaciones significativas en las concentraciones de RANKL, OPG, DMP-1, IL-1, IL-6 e IL-1ra al comparar grupos de tratamiento v/s grupos control. Sin embargo, la principal desventaja de estos marcadores radica en su

bajo nivel de especificidad: por ejemplo, como señalaron George et al., el aumento de OPN y RANKL parece asociarse más a la remodelación ósea inducida por la fuerza ortodóncica que al daño radicular en sí, toda vez que dicho incremento podría provenir del tejido óseo adyacente en remodelación.[11] Esto dificulta establecer una relación causal clara entre RREO y las concentraciones de dichos biomarcadores, pues un ortodoncista podría observar elevaciones de RANKL/OPG en virtualmente todos sus pacientes con fuerzas activas, independientemente de que desarrollen RREO severa o no.

Asimismo, aunque las interleucinas proinflamatorias pueden estar implicadas en la cascada que conduce a la RREO, un incremento de citocinas como IL-6 en el LCG refleja principalmente la inflamación localizada producto del propio movimiento dentario. Por ende, aunque juegan un papel fundamental en la remodelación tisular ortodóncica, no es apropiado considerarlas biomarcadores de RREO debido a su inespecificidad.[15,16] Por el contrario, en el caso de las interleucinas antiinflamatorias abordadas, una disminución de IL-1ra sería esperable donde hay inflamación, por lo que no es un indicador específico de RREO sino más bien de que la zona está bajo remodelación activa.[17] Sin embargo, la necesidad de desarrollo de estudios que aborden grupos de tratamiento que estén sometidos a ortodoncia y que presenten RREO v/s. grupos de control que estén sometidos a ortodoncia sin presencia de RREO resulta clave para lograr determinar si la variación en los niveles de dichos biomarcadores permite establecer diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

Por otro lado, emergen los biomarcadores específicos de la matriz dentinaria como los candidatos más prometedores. La evidencia acumulada –desde los primeros estudios de Balducci et al.,[20] y George et al.,[11] hasta los más recientes de Mandour et al.,[17], Huang et al.,[23] y Tan et al.,[27] – demuestra de forma bastante consistente aumentos estadísticamente significativos de estos marcadores en presencia de RREO. Diversos trabajos en conjunto establecen su utilidad para determinar la presencia de reabsorción radicular activa. No obstante, existen matices y debates en cuanto a su uso para predecir la severidad y su absoluta especificidad:

En cuanto a la DPP, si bien queda claro que presenta niveles detectables en estado basal que podrían interferir en una prueba clínica,[12,19] la mayoría de las investigaciones concuerdan en que en RREO sus niveles se elevan sustancialmente. Algunos autores, como Mona et al.,[13] enfatizan la necesidad de definir valores de referencia fisiológicos para DPP, de modo de evitar confusión con los valores patológicos. Por otro lado, Balducci et al.,[20] reportaron variaciones lo suficientemente grandes de DPP en pacientes con RREO moderada vs severa como para distinguir el grado de reabsorción midiendo este biomarcador. De modo similar, Kapoor et al.,[10] describrieron una correlación positiva significativa entre el grado de reabsorción y los niveles de DPP en fluidos, reforzando la hipótesis de utilizar este biomarcador como predictor del grado de reabsorción. Tomando todos los estudios en conjunto, se puede inferir que la DPP es un biomarcador muy sen-

sible a cualquier resorción y con potencial para indicar severidad, pero requiere calibración, como puntos de corte, para mejorar su especificidad.

Respecto a la DSPP, las evidencias proporcionadas por Mandour et al.,[17] y Tan et al.,[27] demostraron de forma sólida variaciones dramáticas en sus niveles en pacientes con RREO. Este biomarcador se ha validado incluso en pruebas tipo point-of-care debido a su alta especificidad y abundancia en dentina, lo que facilita su detección con métodos sencillos. Los resultados obtenidos en estudios[27] mostraron concordancia entre un ensayo de flujo lateral y ELISA en la detección de DSPP elevada en casos de RREO, a la vez que indicaron una buena aceptación por clínicos. Esto perfila a la DSPP como el marcador líder en términos de aplicabilidad: en un futuro cercano, podría disponerse de tirillas reactivas para muestrear LCG y determinar si la DSPP supera el umbral indicativo de reabsorción. En conclusión, la DSPP ya reúne muchos criterios de un buen biomarcador clínico: específica, diferencia nítida con controles, medible de forma fiable y no invasiva. Su principal limitación es que, hasta ahora, se ha correlacionado con presencia/ausencia de RREO, pero no está claro si su nivel absoluto distingue entre reabsorción moderada y severa.

Respecto a la DSP, la literatura muestra incrementos significativos en pacientes con RREO. Kereshanan et al.,[21] encontraron DSP en situaciones de reabsorción fisiológica y patológica, pero prácticamente ausente en condiciones normales. No obstante, los hallazgos de Qin et al.,[22] prendieron una señal de alerta al demostrar que el gen de DSPP se expresa en células formadoras de hueso, lo cual podría explicar pequeñas cantidades de DSP en LCG de controles debido a actividad osteoblástica. La posterior revisión de Kapoor et al.,[3] matizó esto indicando que la DSP se encuentra principalmente en dentina/pulpa y poco en hueso, atribuyendo la DSP hallada en controles sin RREO a la liberación desde ápices inmaduros en crecimiento. Así, la cuestión de la especificidad de DSP no está completamente resuelta.

Limitaciones de la evidencia actual

La mayoría de estudios incluidos presentan tamaños muestrales pequeños y diversos diseños que dificultan la comparación directa. Existe heterogeneidad en cómo definen y miden la RREO: unos utilizan mediciones lineales en radiografías periapicales, otros grados de Malmgren, algunos incluyen solo incisivos superiores, etc. Esto afecta la correlación con biomarcadores. Además, hay variaciones en las técnicas de muestreo de LCG y en los métodos de cuantificación, lo que puede influir en la sensibilidad de detección. Otra limitación es que en algunos estudios no se controlaron adecuadamente factores de confusión como la presencia de inflamación gingival o periodontitis incipiente, que podrían elevar basalmente varios marcadores.

En otro ámbito, la literatura sobre RREO sugiere que muchos estudios previos no incluyeron un grupo control de pacientes sometidos a ortodoncia sin desarrollar reabsorción, lo que constituye una importante limitación metodológica. Esta

omisión dificulta la interpretación de los biomarcadores reportados, ya que impide aislar con certeza si su expresión es consecuencia del movimiento ortodóncico per se o del proceso patológico de reabsorción radicular. En ausencia de un control ortodóncico sin RREO, cualquier aumento en determinados biomarcadores podría deberse simplemente al remodelado óseo fisiológico inducido por las fuerzas ortodónticas, en lugar de reflejar exclusivamente daño radicular patológico.

La falta de un grupo control conformado por pacientes ortodónticos sin RREO compromete la validez interna de los estudios disponibles, al no controlar adecuadamente el efecto del movimiento dentario como factor de confusión. Asimismo, limita la especificidad diagnóstica de los biomarcadores propuestos, ya que no queda claro si distinguen realmente una reabsorción patológica de los cambios biológicos habituales en cualquier terapia ortodóncica. Para subsanar esta deficiencia, es crucial que futuros estudios incorporen este tipo de grupo control. Solo así se podrá determinar con mayor certeza cuáles biomarcadores se asocian específicamente al proceso patológico de RREO y cuáles forman parte de la respuesta ortodóntica normal, fortaleciendo la validez de la evidencia y la utilidad clínica de dichos biomarcadores.

Finalmente, ninguna investigación hasta la fecha ha establecido un protocolo clínico estandarizado para usar biomarcadores en la práctica ortodóncica diaria. Aún no sabemos, por ejemplo, cuál sería el mejor momento para tomar la muestra, ni cómo interpretar un resultado positivo en ausencia de cambios radiográficos visibles (¿debería el clínico aliviar la fuerza inmediatamente ante un biomarcador elevado?). Abordando esto, probablemente serán necesarios estudios longitudinales donde se monitoree a pacientes a lo largo de su tratamiento ortodóncico con mediciones seriadas de biomarcadores, correlacionando con la aparición posterior de RREO radiográfica, para determinar el valor predictivo real.

Conclusiones

Los biomarcadores salivales/creviculares representan una vía prometedora para mejorar la detección y monitoreo de la RREO, ofreciendo información en tiempo real sobre la actividad del proceso resortivo de una manera no invasiva. Aunque aún no reemplazan a la radiografía, sí podrían en un futuro cercano complementarla, permitiendo al clínico identificar objetivamente dientes en riesgo antes de que sufran pérdida radicular clinicamente significativa. Esto redundaría en tratamientos ortodóncicos más seguros, personalizados y basados en la biología individual de cada paciente. El cumplimiento de este objetivo dependerá de continuar la investigación enfocada en los marcadores más específicos y de refinar la validez clínica de las pruebas diagnósticas derivadas de ellos.

Referencias

1. De Ridder L, Aleksieva A, Willems G, Declerck D, Cadenas de Llano-Pérula M. Prevalence of orthodontic malocclusions in healthy children and adolescents: A systematic review. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2022;19(12):7446. DOI:10.3390/ijerph19127446

2. Patel S, Foschi F, Mannocci F, Patel K. External cervical resorption: a three-dimensional classification. Int Endod J [Internet]. 2018;51(2):206–14. DOI: 10.1111/iej.12824

3. Kapoor P, Chowdhry A, Bagga DK, Bhargava D. Biomarkers in external apical root resorption: An evidence-based scoping review in biofluids. Rambam Maimonides Med J. 2022;13(4):e0027. DOI: 10.5041/RMMJ.10482

4. Killiany DM. Root resorption caused by orthodontic treatment: an evidence-based review of literature. Semin Orthod. 1999;5(2):128–33. DOI: 10.1016/s1073-8746(99)80032-2

5. Linge L, Linge BO. Patient characteristics and treatment variables associated with apical root resorption during orthodontic treatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1991;99(1):35–43. DOI: 10.1016/S0889-5406(05)81678-6

6. Mirabella AD, Artun J. Prevalence and severity of apical root resorption of maxillary anterior teeth in adult orthodontic patients. Eur J Orthod. 1995;17(2):93–9. DOI: 10.1093/ejo/17.2.93

7. Villaman-Santacruz H, Torres-Rosas R, Acevedo-Mascarúa AE, Argueta-Figueroa L. Root resorption factors associated with orthodontic treatment with fixed appliances: A systematic review and meta-analysis. Dent Med Probl. 2022;59(3):437–50. DOI: 10.17219/dmp/145369

8. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69(3):89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989

9. Hartsfield JK Jr, Everett ET, Al-Qawasmi RA. Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. Crit Rev Oral Biol Med . 2004;15(2):115–22.

10. Kapoor P, Kharbanda OP, Monga N, Miglani R, Kapila S. Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: a systematic review. Prog Orthod. 2014;15(1):65. DOI: 10.1186/s40510-014-0065-6

11. George A, Evans CA. Detection of root resorption using dentin and bone markers. Orthod Craniofac Res. 2009;12(3):229–35. DOI: 10.1111/j.1601-6343.2009.01457.x

12. Mah J, Prasad N. Dentine phosphoproteins in gingival crevicular fluid during root resorption. Eur J Orthod. 2004;26(1):25–30. DOI: 10.1093/ejo/26.1.25

13. Mona M, Abbasi Z, Kobeissy F, Chahbandar A, Pileggi R. A Bioinformatics Systems Biology Analysis of the Current Oral Proteomic Biomarkers and Implications for Diagnosis and Treatment of External Root Resorption. Int J Mol Sci. 2021 Mar 20;22(6):3181. DOI: 10.3390/ijms22063181

14. Kunii R, Yamaguchi M, Tanimoto Y, Asano M, Yamada K, Goseki T, et al. Role of interleukin-6 in orthodontically induced inflammatory root resorption in humans. Korean J Orthod. 2013;43(6):294–301.

15. Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1 beta, IL-6, tumor necrosis factor-alpha, epidermal growth factor, and beta 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. J Dent Res [Internet]. 1996;75(1):562–7. DOI: 10.1177/00220345960750010801

16. Ren Y, Hazemeijer H, de Haan B, Qu N, de Vos P. Cytokine profiles in crevicular fluid during orthodontic tooth movement of short and long durations. J Periodontol [Internet]. 2007;78(3):453–8. DOI: 10.1902/jop.2007.060261

17. Mandour KAA, Tawfeek MA, Montasser MA. Expression of biological markers in gingival crevicular fluid of teeth with orthodontically induced root resorption. J Orofac Orthop. 2021;82(5):313–20. DOI: 10.1007/s00056-020-00267-x

18. Ahuja R, Almuzian M, Khan A, Pascovici D, Dalci O, Darendeliler MA. A preliminary investigation of short-term cytokine expression in gingival crevicular fluid secondary to high-level orthodontic forces and the associated root resorption: case series analytical study. Prog Orthod. 2017;18(1):23. DOI: 10.1186/s40510-017-0177-x

19. Prasad M, Butler WT, Qin C. Dentin sialophosphoprotein in biomineralization. Connect Tissue Res [Internet]. 2010;51(5):404–17. DOI: 10.3109/03008200903329789

20. Balducci L, Ramachandran A, Hao J, Narayanan K, Evans C, George A. Biological markers for evaluation of root resorption. Arch Oral Biol. 2007;52(3):203–8. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2006.08.018

21. Kereshanan S, Stephenson P, Waddington R. Identification of dentine sialoprotein in gingival crevicular fluid during physiological root resorption and orthodontic tooth movement. Eur J Orthod. 2008;30(3):307–14. DOI: 10.1093/ejo/cjn024

22. Qin C, Brunn JC, Cadena E, Ridall A, Tsujigiwa H, Nagatsuka H, et al. The expression of dentin sialophosphoprotein gene in bone. J Dent Res. 2002;81(6):392–4. DOI: 10.1177/154405910208100607

23. Huang GY, Choi SH, Jung HD, Kim HS, Hwang CJ, Lee KJ. Tissue-specific biomarkers in gingival crevicular fluid are correlated with external root resorption caused by constant mechanical load: an in vivo study. Clin Oral Investig. 2021;25(11):6321–33. DOI: 10.1007/s00784-021-03932-6

24. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. Res Integr Peer Rev. 2019;4(1):5. DOI: 10.1186/s41073-019-0064-8

25. Kikuta J, Yamaguchi M, Shimizu M, Yoshino T, Kasai K. Notch signaling induces root resorption via RANKL and IL-6 from hPDL cells. J Dent Res. 2015;94(1):140–7. DOI: 10.1177/0022034514555364

26. Hayashi N, Yamaguchi M, Nakajima R, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. T-helper 17 cells mediate the osteo/odontoclastogenesis induced by excessive orthodontic forces: T-helper 17 cells induce osteo/odontoclastogenesis. Oral Dis. 2012;18(4):375–88. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2011.01886.x

27. Tan JHS, Yazid F, Kasim NA, Ariffin SHZ, Wahab RMA. A newly developed kit for dental apical root resorption detection: efficacy and acceptability. BMC Oral Health. 2024;24(1):298. DOI: 10.1186/s12903-024-04056-5

28. Bronckers AL, Farach-Carson MC, Van Waveren E, Butler WT. Immunolocalization of osteopontin, osteocalcin, and dentin sialoprotein during dental root formation and early cementogenesis in the rat. J Bone Miner Res. 1994;9(6):833–41. DOI: 10.1002/jbmr.5650090609

Disponibilidad de datos

Todo el conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio fue publicado en el propio artículo.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Fuente de financiamiento

Los autores declaran no tener fuentes de financiación.

Declaración de contribución de autoría y colaboración

Nombre y Apellido	Colaboración Académica													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Munir Alfonso Sfeir Bortolotti	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x			x
Julián Camilo Restrepo	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x			x
Gonzalo Javier García Rojo	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x

1. Administración del proyecto
2. Adquisición de fondos
3. Análisis formal
4. Conceptualización
5. Curaduría de datos
6. Escritura - revisión y edición
7. Investigación
8. Metodología
9. Recursos
10. Redacción - borrador original
11. Software
12. Supervisión
13. Validación
14. Visualización

Nota de aceptación:
Este artículo fue aprobado por la editora de la revista MSc. Dra. Natalia Tancredi.