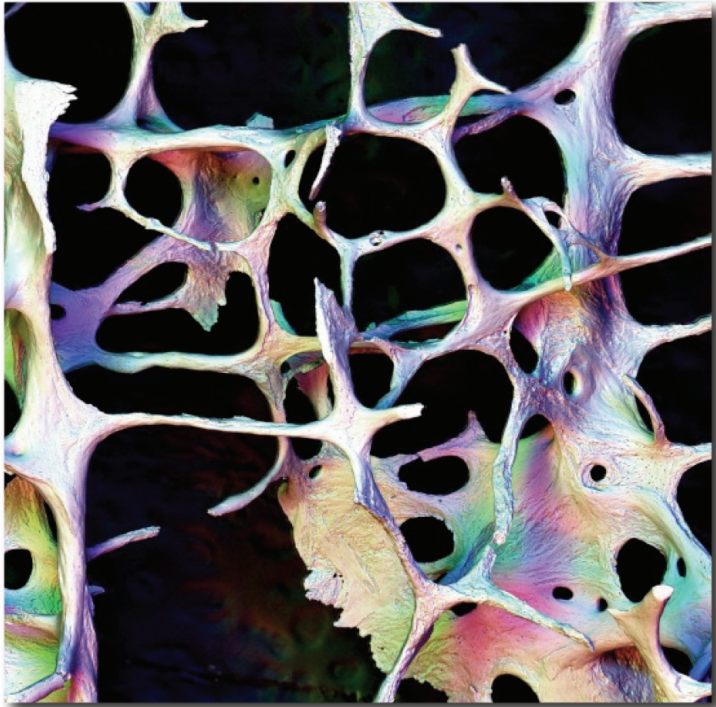


ALTURA CORTICAL MANDIBULAR Y RESORCIÓN DEL
REBORDE ALVEOLAR EN MUJERES OSTEOPORÓTICAS
TRATADAS CON BISFOSFONATOS ORALES



Paula Fernández Montenegro

Santiago de Compostela, 2013



“En la vida no hay cosas que temer, sólo hay cosas que comprender”

Marie Salomea Skłodowska Curie







FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Departamento de Estomatoloxía

- El **Dr. Jacobo Limeres Posse**, profesor del Departamento de Estomatología de la Universidad de Santiago de Compostela
- El **Dr. Marcio Diniz Freitas**, profesor del Máster en Odontología en Pacientes con Patología Sistémica de la Universidad de Santiago de Compostela
- El **Dr. Javier Fernández Feijoo**, profesor del Departamento de Estomatología de la Universidad de Santiago de Compostela

HACEN CONSTAR:

Como Directores de la Tesis Doctoral que lleva por título **“ALTURA CORTICAL MANDIBULAR Y RESORCIÓN DEL REBORDE ALVEOLAR EN MUJERES OSTEOPORÓTICAS TRATADAS CON BISFOSFONATOS ORALES”**, realizada por la Licenciada en Odontología Dña. Paula Fernández Montenegro, que cumple todos los requisitos para ser presentada y defendida ante el oportuno Tribunal para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela.

Dr. J. Limeres Posse

Dr. M. Diniz Freitas

Dr. J. Fdez. Feijoo

Dña. Paula Fernández Montenegro

Santiago de Compostela, marzo de 2013



AGRADECIMIENTOS

A mis tres directores de tesis doctoral, el Dr. Javier Fernández Feijoo, el Dr. Marcio Diniz Freitas y el Dr. Jacobo Limeres Posse por la ilusión y el esfuerzo, sin los cuales, no podría haber finalizado este proyecto.

Al Dr. Pedro Diz Dios por iniciarme en el apasionante mundo de la investigación, en muchas ocasiones infravalorado.

A la Dra. Emma Vázquez que su colaboración ha sido fundamental en la conclusión de este trabajo.

A todos mis profesores, en especial al Dr. Cosme Gay Escoda, por su años de dedicación a la formación de futuros odontólogos.

A mis padres, Aurelio y M^a José, por su amor y su comprensión.

A mi hermana Montse y a mi cuñado Ramiro que me han asesorado incansablemente en multitud de temas.

A mis amigos por su apoyo constante.

A Nerea por ayudarme en la búsqueda incansable de información.

A Jorge, Roberto, Marta e Irene por resistir con paciencia mis horas de dedicación a esta tesis doctoral.

A mi marido, Gonzalo, por creer en mí y darme ánimos.



Índice

1. INTRODUCCIÓN	
1.1. Osteoporosis	1
1.2. Osteoporosis y cavidad oral	26
1.2.1. Diagnóstico de osteoporosis en los huesos maxilares.....	26
1.2.2. Osteoporosis y enfermedad periodontal.....	33
1.2.3. Efectos de los bisfosfonatos en los huesos maxilares.....	36
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	45
3. PACIENTES Y MÉTODOS	
3.1. Selección de pacientes	49
3.2. Metodología.....	50
4. RESULTADOS	
4.1. Análisis descriptivo	61
4.2. Evaluación del riesgo de osteoporosis.....	61
4.3. Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) y Altura Cortical Mandibular (ACM)	64
4.4. Pérdida Ósea Alveolar (POA)	72
5. DISCUSIÓN	
5.1. Evaluación del riesgo de osteoporosis.....	83
5.2. Índices mandibulares radiológicos	89
5.3. Pérdida Ósea Alveolar (POA)	92
6. CONCLUSIONES	103
7. BIBLIOGRAFÍA	107





1

Introducción



1.1. OSTEOPOROSIS

Definición

La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por una disminución generalizada y progresiva de la densidad ósea (masa ósea por unidad de volumen), con pérdida proporcional del mineral óseo y de la matriz colágena. Esta reducción se produce por un desbalance entre la tasa de resorción ósea y la de síntesis, que conlleva un deterioro de la microarquitectura ósea; con disminución de la resistencia, un aumento de la fragilidad ósea y, en consecuencia, un incremento del riesgo de fractura, principal responsable de su importante repercusión socio-sanitaria (Von Wörmann, 2001; Richy et al, 2004; Drake et al, 2008).

Aspectos epidemiológicos

La osteoporosis representa la enfermedad ósea metabólica más frecuente. Se estima que en España afecta a 3,5 millones de personas, produciéndose cada año más de 500.000 fracturas osteoporóticas y unos 80.000 ingresos hospitalarios (Gómez Navarro, 2010a). La osteoporosis afecta a más de 75 millones de personas en Europa, EE.UU. y Japón. Su etiología es multifactorial, y se presume que la padecen alrededor del 40% de las mujeres postmenopáusicas y al menos, el 50% de las que tienen más de 75 años. En el caso de los hombres, un tercio de los que superan los 50 años pueden presentar signos y síntomas de osteoporosis, aumentando progresivamente esta proporción a partir de los 60 años (Ferrández Portal y Rodríguez Altómagas, 2004; Roig et al, 2005). Aproximadamente el 40% de las mujeres caucásicas tendrán una fractura osteoporótica después de los 50 años, lo que constituye un problema de salud pública de gran relevancia por su morbi-mortalidad y por el consumo de recursos sanitarios que comporta (Gómez Navarro, 2010a; Madrilejos Mora et al, 2010). En mujeres mayores de 45 años ocasiona más días de ingreso hospitalario que otras enfermedades como la diabetes, la cardiopatía isquémica o el cáncer de mama (Jódar Gimeno, 2009).

Características clínicas

En las fases iniciales de la enfermedad, la osteoporosis sigue habitualmente un curso silente y progresivo, apareciendo las manifestaciones clínicas severas -como las fracturas- en los estadios avanzados del proceso (Ferrández Portal y Rodríguez Altómag, 2004). Estas fracturas se denominan de "bajo impacto o por fragilidad", ya que se producen como consecuencia de un traumatismo mínimo (caída desde la posición de bipedestación) o incluso sin un antecedente traumático identificable (Gómez Navarro, 2010a). Las fracturas por fragilidad más frecuentes son las vertebrales, seguidas de las de cadera y de las de la epifisis distal del radio, pelvis, costillas y extremo distal de la tibia y el peroné (Ferrández Portal y Rodríguez Altómag, 2004; Azagra et al, 2011).

En una cohorte de pacientes de la ciudad de Oviedo, se observó que la incidencia de fracturas vertebrales a partir de los 50 años era de 9,85 casos por cada 1.000 personas/año, seguida de la fractura de Colles con una incidencia de 4,28 por cada 1.000 personas/año, y de la de cadera con 3,06 por cada 1.000 personas/año (Guañabens, 2007). Las fracturas vertebrales se originan de forma espontánea o como resultado de esfuerzos mínimos, como levantar un peso, inclinarse hacia delante, tumbarse, sufrir un golpe de tos o simplemente estornudar (Ferrández Portal y Rodríguez Altómag, 2004; Compston, 2009). Aproximadamente un tercio de estas lesiones producen un dolor agudo e intenso en la zona de la fractura, a menudo irradiado al tórax o al abdomen (Compston, 2009). La localización más frecuente es en la zona dorsal baja y en la columna lumbar; sin embargo, si se producen por encima de la cuarta vértebra dorsal, se debe sospechar enfermedad tumoral primaria o metástasis ósea (Fernández Bisbal y Delgado Martínez, 2009).

Las fracturas vertebrales no suelen originar signos neurológicos graves por lesión medular, aunque resultan frecuentes las neuropatías periféricas a nivel intercostal fruto del aplastamiento en el segmento torácico (Ferrández Portal y Rodríguez Altómag, 2004). Las fracturas múltiples

ocasionan una deformidad en la columna, que se manifiesta como una cifosis dorsal (joroba del anciano) junto con una hiperlordosis compensadora de los segmentos cervical y lumbar. Esto se traduce en una disminución de la talla de los pacientes, un abombamiento del abdomen y en la formación de pliegues cutáneos en el área abdomino-torácica (Reginster y Rabenda, 2006). La pérdida de altura de estos enfermos puede llegar a ser de hasta 5 cm o más, y es especialmente acusada en las mujeres (Ferrández Portal y Rodríguez Altómagas, 2004). Estos cambios afectan psicológicamente a los pacientes, ya que están limitados para realizar determinadas actividades cotidianas como las labores domésticas, hacer la compra e incluso efectuar su higiene personal, por lo que favorecen el aislamiento social (Reginster y Rabenda, 2006; Compston, 2009).

Los enfermos que sufren fracturas vertebrales, tienen un discreto aumento de la mortalidad en comparación con el resto de la población. Después de una fractura sintomática, la mortalidad aumenta un 20% a los 5 años; en los casos en los que el diagnóstico es estrictamente radiológico, el riesgo relativo de mortalidad en mujeres es de 1,9 a los 2 años (Guañabens, 2007).

Las fracturas de Colles se producen habitualmente como consecuencia de una caída con la mano extendida. Normalmente necesitan de 4 a 6 semanas de inmovilización y en un tercio de los pacientes quedan secuelas como dolor, algodistrofia simpática, deformidad y discapacidad funcional (Compston, 2009).

De todas estas fracturas osteoporóticas, las de cadera son las que conllevan una mayor morbi-mortalidad, ya que necesitan, generalmente, tratamiento quirúrgico y habitualmente ocurren en personas de edad avanzada. En este sentido, se estima que a los 6 meses después de la fractura, la mortalidad oscila entre el 12 y el 20% (Compston, 2009), y que entre el 20 y el 30% de los pacientes fallecen durante el primer año tras la fractura (Guañabens, 2007). Este incremento de la mortalidad desciende después del primer año, aunque sigue siendo superior a la población general durante 8 años (Guañabens, 2007). Después de una fractura de cadera, sólo un pequeño porcentaje de pacientes recuperan su independencia para realizar las actividades de la

vida diaria y hasta un tercio requieren cuidados especiales (Reginster y Rabenda, 2006; Guañabens, 2007; Compston, 2009).

Patogénesis

La masa ósea adquiere su pico máximo a los 30-35 años y se estabiliza posteriormente durante 10-20 años (fase de meseta), pasados los cuales da comienzo otro período de descenso regular de la masa ósea conocido como osteopenia fisiológica, que se prolonga hasta el final de la vida. En las mujeres este descenso se estima entre el 40 y el 50%, en cambio en los varones oscila entre el 20 y el 30%. Esta diferencia se debe a que en la mujer se produce una reducción de la masa ósea más rápida desde el comienzo de la menopausia, producto del déficit estrogénico (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Edwards y Migliorati, 2008). En el pico máximo de masa ósea influyen factores genéticos como el gen del colágeno tipo I y el del receptor de estrógenos, aunque determinados factores nutricionales, la actividad física y el nivel de hormonas sexuales también desempeñan un papel primordial (Pouillès et al, 2006; Edwards y Migliorati, 2008).

Se han descrito numerosos factores de riesgo en relación con la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas, entre los que destacan los siguientes (Von Wöhrn, 2001; Dervis, 2005; Erdogan et al, 2007; Kaye, 2007; Vlasidis et al, 2008; Gómez Navarro, 2010a):

- Edad avanzada. El 44% de las fracturas se registran en mujeres de 80 o más años.
- Sexo femenino. A los 50 años, la prevalencia es 3 veces mayor en las mujeres que en los hombres.
- Índice de Masa Corporal (IMC) inferior a 20 o pérdida significativa de peso.
- Antecedentes previos de fractura por fragilidad, principalmente de cadera, muñeca y columna vertebral.
- Historia familiar de osteoporosis. Especialmente los antecedentes de fractura de cadera en familiares directos menores de 70 años.

- Hábitos tóxicos como ingesta de alcohol (superior a 24-30 g de alcohol/día), cafeína o tabaquismo.
- Ingesta de medicamentos. Se considera que conllevan un riesgo contrastado los corticoides (excluyendo los inhalados y tópicos), la ciclosporina A, el tacrolimus, el micofenolato de mofetilo, la medroxiprogesterona *depot*, el tamoxifeno, los inhibidores de la aromatasas (anastrozol y letrozol), la pioglitazona y rosiglitazona, los anticonvulsivantes (fenitoína o fenobarbital, más que el ácido valproico y la carbamazepina) y las heparinas (las no fraccionadas más que las de bajo peso molecular). Entre los medicamentos con un riesgo potencial se incluyen el litio, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), los antipsicóticos, los inhibidores de la bomba de protones y el topiramato.
- Raza caucásica u origen asiático.
- Sedentarismo. Se ha demostrado que la inmovilización prolongada reduce la masa ósea.
- Dieta pobre en vitamina D y calcio.
- Antecedentes de caídas repetidas.
- Menopausia prematura (antes de los 45 años) y no haber recibido terapia hormonal sustitutiva.

Clasificación

La osteoporosis se clasifica básicamente en primaria y secundaria. Entre las primarias se incluyen la idiopática o primaria juvenil del adulto, que se presenta preferentemente en varones de mediana edad, y la involutiva del adulto; ésta última se subdivide en dos grupos, postmenopáusica y senil (Fernández Bisbal y Delgado Martínez, 2009):

La osteoporosis postmenopáusica (tipo I o de alto remodelado) se manifiesta entre los 55 y 75 años. Predomina en las mujeres con respecto a los hombres en una proporción 6 a 1, por lo que no es exclusiva de mujeres. Se caracteriza por la hiperactividad de los osteoclastos, mientras que se conserva la actividad osteoblástica y afecta preferentemente al hueso trabecular. La

función de la hormona paratiroidea (PTH) está disminuida, el nivel de calcio urinario aumentado y se ha descrito una mayor prevalencia de ausencias dentarias. Además, son frecuentes las fracturas vertebrales, las del radio distal y las de cadera, fundamentalmente intracapsulares.

La osteoporosis senil (tipo II o de bajo remodelado) se presenta en mujeres mayores de 70 años y en hombres de más de 80. La proporción mujer/hombre es de 2 a 1 y afecta tanto al hueso trabecular como al cortical. En la osteoporosis senil, la actividad osteoblástica está disminuida, la función de la PTH aumentada y el nivel de calcio urinario es normal. Las fracturas más frecuentes son las vertebrales (múltiples, en forma de cuña), las de cadera (extracapsulares), húmero proximal, tibia y pelvis.

Las principales causas de la osteoporosis secundaria se resumen en la Tabla 1.

Diagnóstico

El diagnóstico de la osteoporosis se realiza con la historia clínica y un examen físico adecuado, haciendo hincapié en los factores de riesgo. Es importante solicitar una analítica sanguínea que incluya: hemograma, velocidad de sedimentación globular, calcio, fósforo, albúmina, creatinina, fosfatasa alcalina, transaminasas y hormonas tiroideas. Aunque pueda resultar paradójico, para efectuar el diagnóstico no se recomienda estudiar los marcadores bioquímicos del remodelado óseo (Ferrández Portal y Rodríguez Altómag, 2004; Sweet et al, 2009).

El diagnóstico por imagen de la osteoporosis incluye la radiografía convencional y la densitometría ósea. La radiografía lateral de columna dorsal y lumbar no representa un método diagnóstico ideal, ya que es necesario que se produzca una pérdida de, al menos un 20% de la masa ósea, para poder detectar imágenes radiotransparentes sugestivas de osteoporosis (Ferrández Portal y Rodríguez Altómag, 2004; Fernández Bisbal y Delgado Martínez, 2009).

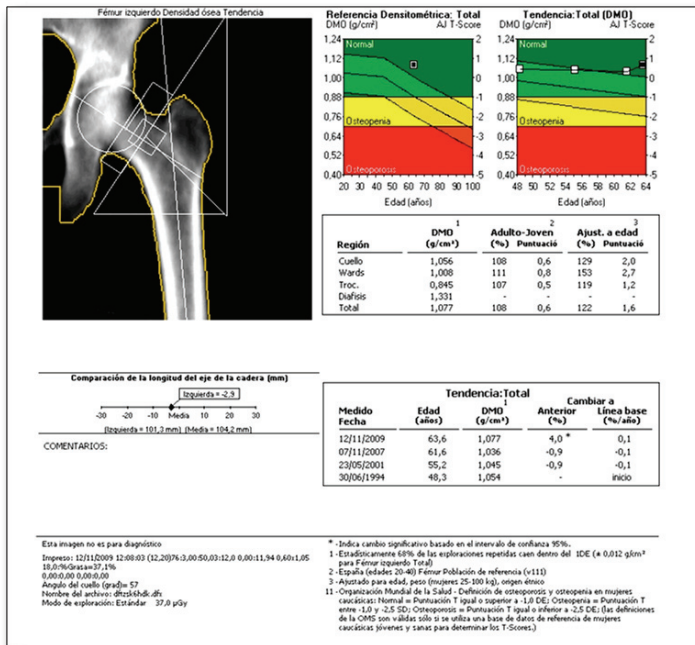
► **Tabla 1.** Principales causas de osteoporosis secundaria (Von Wöwern, 2001; Dervis, 2005; Pouillès et al, 2006; Vlasidis et al, 2008; Erdogan et al, 2007; Edwards y Migliorati, 2008; Swett et al, 2009; Gómez Navarro, 2010a)

ENTIDADES CLÍNICAS	RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS
<p>Endocrinas</p> <p>Enfermedad de Cushing, hipogonadismo, hiperparatiroidismo primario, amenorrea premenopáusica, menopausia precoz (<45 años), enfermedad de Addison, diabetes tipo I</p>	Riesgo moderado
<p>Reumatológicas</p> <p>Artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética, lupus eritematoso sistémico</p>	Riesgo moderado
<p>Fármacos</p> <p>Glucocorticoides, anticonvulsivantes, heparina, litio, fármacos que causen hipogonadismo, ISRS, antiácidos que contengan aluminio</p>	Riesgo alto o muy alto
<p>Gastrointestinales</p> <p>Intolerancia al gluten, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía bariátrica, gastrectomía, cirrosis biliar primaria, insuficiencia pancreática</p>	Riesgo moderado
<p>Renales</p> <p>Insuficiencia renal o fallo renal</p>	Riesgo moderado
<p>Genéticas</p> <p>Mastocitosis, osteogénesis imperfecta, homocistinuria, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan</p>	Riesgo extremadamente alto
<p>Otras</p> <p>Trasplante de órganos sólidos, consumo de alcohol, sarcoidosis, depresión, amiloidosis, anorexia nerviosa/bulimia, talasemia, esclerosis múltiple, hemocromatosis, mieloma múltiple, leucemia</p>	Riesgo moderado

La mineralización ósea es la cantidad de masa ósea por unidad de volumen (densidad volumétrica) o por unidad de superficie (Erdogan et al, 2007; Kanis et al, 2008). La mayoría de

las técnicas empleadas se basan en la absorciometría de rayos X del hueso, siendo la absorciometría dual de rayos X (DXA, por sus siglas en inglés) la más eficaz para el diagnóstico de osteoporosis (White, 2002; Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009). La DXA mide la densidad mineral ósea (DMO) de los segmentos lumbar y femoral proximal (Figura 1). Aunque es un buen predictor del riesgo de fractura y del seguimiento del tratamiento, no está exenta de limitaciones, ya que no es capaz de discriminar entre la densidad ósea cortical y la trabecular (Fernández Bisbal y Delgado Martínez, 2009). Además, tampoco identifica a todas las personas en riesgo, ya que la mitad de los pacientes con fracturas por fragilidad tienen una DMO basal superior al umbral establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Gómez Navarro, 2010a).

► **Figura 1.** Densitometría de fémur obtenida mediante la técnica DXA correspondiente a una mujer de 63 años



La OMS ha propuesto unos determinados valores de la DMO para instaurar el diagnóstico de osteoporosis, que se denominan T-score (Tabla 2). Éste se define como el número de desviaciones

estándar (DS) por encima o por debajo del valor medio de DMO en adultos entre 25 y 45 años del mismo sexo. Cuando se ajusta por raza, edad y sexo se denomina Z-score (Dervis, 2005; Gass y Dawson-Hughes, 2006; Vlassiadi et al, 2008).

► **Tabla 2.** Determinación de la densidad mineral ósea en la cabeza del fémur en mujeres y hombres empleando la DXA (Dervis, 2005; Gass y Dawson-Hughes, 2006; Edwards y Migliorati, 2008; Kanis et al, 2008)

DIAGNÓSTICO	T- SCORE	VALOR DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA
Normal	≥ -1 DS	1 DS de una mujer adulta joven
Osteopenia (baja densidad ósea)	< -1 y $> -2,5$ DS	Más que 1 DS de una mujer adulta joven, pero no inferior a 2,5 DS
Osteoporosis	$\leq -2,5$ DS	Inferior o igual a 2,5 DS de una mujer adulta joven
Osteoporosis severa	$\leq -2,5$ DS y fractura por fragilidad	Inferior o igual a 2,5 DS de una mujer adulta joven, sumado a la presencia de una o más fracturas por fragilidad

DS = desviación estándar

Otras técnicas de imagen que se utilizan para el diagnóstico de la osteoporosis son la tomografía cuantitativa computerizada (QTC), la absorciometría de rayos X simple (RA) y la absorciometría dual de rayos X periférica (pDXA). Estas dos últimas son de diagnóstico periférico, ya que la pDXA mide la densidad mineral ósea en antebrazo, dedo y calcáneo y la RA la mide en la mano. Estos densitómetros periféricos tienen la ventaja de ser de menor tamaño y de fácil transporte, tienen un menor coste que la DXA y no necesitan personal especializado para su manejo. Sin embargo, sus valores no se han podido correlacionar con la DXA central y, por lo tanto, no están indicados para el diagnóstico de la osteoporosis ni para la monitorización del tratamiento (White, 2002; Ibáñez, 2003; Sweet et al, 2009).

La QTC es más rigurosa, ya que mide el volumen trabecular y la densidad ósea cortical de la columna y la cadera, si es central, o del antebrazo y la tibia, si es periférica. La precisión es del 1% en la columna y del 1,2 al 3% en la cadera. Aunque puede predecir el riesgo de fractura vertebral y de cadera, su empleo está limitado por su mayor coste y exposición a la radiación que la DXA, y porque no existen suficientes evidencias sobre su eficacia para predecir fracturas en los varones (Ibáñez, 2003).

La densitometría ultrasónica cuantitativa (QUS) es un densitómetro periférico, que determina mediante ultrasonidos, la densidad mineral ósea en el calcáneo, la tibia y la rótula. Mide fundamentalmente hueso trabecular y se puede utilizar para programas de cribado, ya que es una técnica rápida, de bajo coste, no requiere personal especializado y el equipo es de pequeño tamaño. Los aparatos validados permiten predecir el riesgo de fractura en las mujeres postmenopáusicas y en los varones de más de 65 años (Ibáñez, 2003).

La gammagrafía tiene su aplicación en los casos en los que se plantea un diagnóstico diferencial con lesiones metastásicas (Ferrández Portal y Rodríguez Altómagas, 2004).

Las guías clínicas actuales recomiendan el estudio con la DXA como procedimiento de elección en las mujeres mayores de 65 años, mujeres entre 60 y 65 años con factores de riesgo de fractura aumentados (Sweet, 2009), los varones de 70 o más años, adultos con antecedentes de fractura por fragilidad, las mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años y los hombres con factores de riesgo de fracturas (Ibáñez, 2003).

Con el fin de efectuar una historia clínica dirigida y protocolizar las solicitudes de la DXA, reducir los costes y evitar la radiación innecesaria de los pacientes, se han desarrollado varios índices para predecir la baja masa ósea, como el *Osteoporosis Self-assessment Tool* (OST), el *Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation* (SCORE), el *Osteoporosis Risk Assessment Instrument* (ORAI) y el *Osteoporosis Index of Risk* (OSIRIS). De todos estos índices, el más utilizado es el SCORE, que tiene una sensibilidad del 91% y una especificidad del 40% y está

validado para mujeres americanas (Lydick et al, 1998; Jódar Gimeno, 2009). El SCORE (Tabla 3) permite evaluar a través de seis ítems la probabilidad de una paciente de tener un valor de T-score inferior a -2, lo que la convierte en candidata a la realización de una DXA (Lydick et al, 1998).

► **Tabla 3.** Escala SCORE de evaluación de riesgo de baja masa ósea (Lydick et al, 1998)

FACTOR	PUNTUACIÓN
Raza no negra	5 puntos
Artritis reumatoide	4 puntos
Historia de fractura de muñeca, cadera o costilla en mayores de 45 años	4 puntos por fractura hasta un máximo de 12 puntos
Edad \geq 65 años	3 veces el primer dígito de la edad
Nunca ha tomado terapia estrogénica	1 punto
Peso en libras	1 vez el peso en libras / 10

1kg = 2,20 libras. Punto de corte \geq 6 para solicitar la DXA

Criterios de tratamiento

En 2008, la Organización Mundial de la Salud habilitó una herramienta para calcular el riesgo de fractura osteoporótica a los 10 años, el FRAX[®] (*Fractures Risk Assessment Tool*). Se basa en un modelo individualizado que integra el riesgo inherente a determinados factores clínicos con el valor de la DMO del cuello femoral. El FRAX[®] se desarrolló a partir de estudios poblacionales realizados en Europa, América del Norte, Asia y Australia. La información más relevante para su elaboración fue la proporcionada por un equipo de la Universidad de Sheffield, liderado por el Profesor Kanis, que efectuó un estudio prospectivo para identificar factores de riesgo relevantes en nueve cohortes poblacionales: *Rotterdam Study*, *European Vertebral Osteoporosis Study* -más

tarde *European Prospective Osteoporosis Study* (EVOS/EPOS), *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* (CAMOS), así como los estudios de Rochester, Sheffield, Dubbo, una cohorte de Hiroshima y dos de Gotemburgo. Como representante de la población española se incluyeron pacientes de Oviedo y de otras tres ciudades (Jódar Gimeno, 2009; Gómez Navarro, 2010a; Azagra et al, 2011).

Los factores analizados, que habían sido identificados previamente mediante un metaanálisis, fueron: la historia familiar de fractura de cadera, el tratamiento con corticoides, los antecedentes personales de fractura por fragilidad, el tabaquismo activo, la ingesta de alcohol elevada (superior a 3 unidades al día) y el diagnóstico confirmado de artritis reumatoide. También se recogió información sobre otras posibles causas de osteoporosis secundaria (Tabla 1). Estas variables se relacionan con un mayor riesgo de fractura, aunque no se ha demostrado que su efecto sea independiente de la DMO. Asimismo, también se registraron la DMO de la cabeza del fémur, el peso, la talla y la edad, ya que estos tres últimos representan factores de riesgo independientes de DMO baja (Jódar Gimeno, 2009; Gómez Navarro, 2010a; Azagra et al, 2011).

Con los resultados obtenidos se generaron cuatro modelos de cálculo de riesgo de fractura de cadera con o sin DMO, así como de otras fracturas osteoporóticas mayores (vertebral, antebrazo y húmero proximal) con o sin DMO. El riesgo de fractura y de muerte del paciente se calcularon mediante una regresión de Poisson. El riesgo absoluto de fractura se ajustó por países, en función de la incidencia de las mismas, por lo que se agruparon en: muy alto riesgo (Suecia, EE.UU.), alto riesgo (Reino Unido), riesgo moderado (China, Japón y España) y bajo riesgo (Turquía) (Jódar Gimeno, 2009).

En definitiva, el FRAX[®] es un instrumento de apoyo para el clínico en la toma de decisiones sobre la prescripción de tratamiento en la práctica diaria, teniendo en cuenta el resultado de la DXA, la presencia de factores de riesgo de fracturas, las condiciones clínicas del paciente y la relación coste-eficacia (Gómez Navarro, 2010a) (Tabla 4).

► **Tabla 4.** Variables incluidas en la escala de FRAX® para el cálculo del riesgo de fractura a los 10 años (fuente: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>)

Edad	Entre los 40 y los 90 años. Si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará probabilidades a 40 y 90 años, respectivamente.
Sexo	Hombre o mujer.
Peso	En kilogramos (kg).
Estatura	En centímetros (cm).
Fractura previa	Una fractura previa ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido.
Padres con fractura de cadera	Preguntas sobre la historia de fractura de cadera en la madre o el padre del paciente.
Fumador activo	Fuma tabaco en la actualidad.
Glucocorticoides	El paciente esté tomando corticosteroides actualmente o los ha tomado durante más de tres meses a una dosis equivalente a 5 mg de prednisolona al día o más.
Artritis reumatoide	Diagnóstico confirmado de artritis reumatoide.
Osteoporosis secundaria	Incluye diabetes tipo I, osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición o malabsorción crónicas o hepatopatía crónica.
Alcohol, 3 o más unidades por día	Tres o más unidades de alcohol por día. Una dosis de alcohol varía ligeramente entre países (entre 8 y 10 g de alcohol).
Densidad Mineral Ósea (DMO)	En g/cm ² . Alternativamente, se introduce el T-score basado en los valores de referencia de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) para mujeres. En pacientes sin datos de DMO, se debe dejar el campo vacío.

El umbral de intervención depende de la tasa de fractura, los costes, los recursos y la voluntad de financiación de cada país. Concretamente en España, este umbral aún no se ha establecido. En el Reino Unido y en Japón es del 7% y del 10%, respectivamente, para cualquier tipo de fracturas. El umbral más elevado corresponde a EE.UU., en donde alcanza el 20% para una fractura mayor y el 3% para una fractura de cadera (Gómez Navarro, 2010a).

En nuestro entorno, está indicado prescribir tratamiento en los casos de mujeres postmenopáusicas de 65 años o mayores y en hombres de 50 o más años, siempre que satisfagan al menos uno de los siguientes criterios:

- ❖ Fractura previa de cadera o vertebral.
- ❖ T-score $-2,5$ o menos en cuello femoral, cadera o vértebra.
- ❖ T-score entre -1 y $-2,5$ en cuello femoral, cadera o vértebra, si se cumple al menos una de las siguientes condiciones: fracturas previas, causa secundaria de osteoporosis asociada a alto riesgo de fractura o riesgo de fractura a los 10 años, calculado con el FRAX[®], del 3% o más para la cadera o del 20% para una fractura osteoporótica mayor (columna, cadera, muñeca y hombro).

Modalidades de tratamiento

La osteoporosis es una enfermedad que habitualmente responde al tratamiento y algunas medidas básicas como mejorar la dieta y aumentar el ejercicio físico, pueden reducir significativamente el riesgo de fracturas. Hay cuatro objetivos fundamentales que se persiguen con el tratamiento de la osteoporosis: la prevención de las fracturas por fragilidad, la estabilización o el incremento de la masa ósea, la mejoría de los síntomas de las fracturas y deformidades esqueléticas y el incremento de la funcionalidad física (Gass y Dawson-Hughes, 2006). Por ello, las opciones terapéuticas se clasifican en medidas generales y prescripción farmacológica.

- **Medidas generales**

Nutrición

La ingesta adecuada de calcio y vitamina D son los factores más importantes para alcanzar y mantener una adecuada masa ósea (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Kaye, 2007; Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009). Además, el consumo adecuado de proteínas no sólo permite mantener una adecuada función del sistema musculoesquelético, sino que también disminuye el riesgo de complicaciones potenciales después de una fractura osteoporótica. Cuando se corrige una dieta pobre en proteínas en los pacientes que han sufrido una fractura de cadera, se reduce significativamente el rango de complicaciones como úlceras, anemia severa e infección renal o pulmonar (Sweet et al, 2009).

La vitamina D es esencial para la absorción intestinal del calcio. La forma activa de la vitamina es el 1,25-dihidroxicolecalciferol, también denominado calcitriol, que se sintetiza en los riñones a partir de la forma circulante en la sangre 25-hidroxicolecalciferol o calcidiol, que a su vez se forma en el hígado a partir de la vitamina D₂/D₃ procedente de la dieta. La síntesis del calcitriol está condicionada por la exposición a la luz del sol, por lo que los ancianos y las personas que se encuentran institucionalizadas con acceso limitado a la luz natural, deben recibir suplementos de vitamina D. El suplemento de vitamina D recomendado para los pacientes entre 51 y 70 años es de 400 Unidades Internacionales/día, en los mayores de 70 años la dosis es de 600 Unidades Internacionales/día, y en el caso de los pacientes con riesgo elevado de fractura, debe aumentarse hasta 800-1.000 Unidades Internacionales/día (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Kaye, 2007; Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009).

Los suplementos de calcio, asociados o no a vitamina D, previenen el riesgo de fracturas y aumentan la densidad mineral ósea (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Kaye, 2007; Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009). La ingesta de calcio recomendada para los pacientes mayores de 50 años oscila entre 1 y 1,5 g/día, por lo que se debe ajustar la dosis de los suplementos en base al

aporte de calcio en la dieta (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Kaye, 2007; Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009). Habitualmente se prescribe carbonato cálcico, por ser la presentación más económica, aunque necesita un pH ácido para su absorción y debe administrarse con las comidas; esta condición no es necesaria en el caso del citrato cálcico, pero su coste es mayor (Sweet et al, 2009). Hay fármacos cuya ingesta no debe coincidir con la de los suplementos de calcio (se aconseja su administración varias horas antes o después de la del calcio), entre los que destacan la levotiroxina, las fluoquinolonas, las tetraciclinas, los suplementos de hierro, los bisfosfonatos y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Sweet et al, 2009).

Actividad física

La actividad física es necesaria para la neoformación ósea y para mantener cierta actividad osteogénica durante toda la vida. Los ejercicios asociados a la movilidad, la función muscular (entrenamiento con pesas) y el equilibrio, pueden reducir la incidencia de fracturas al disminuir el riesgo de caídas. Sin embargo, los ejercicios de bajo impacto como caminar, no han demostrado un incremento de la densidad mineral ósea ni un descenso del riesgo de fracturas (Gass y Dawson-Hughes, 2006).

Prevención de caídas

Aproximadamente el 30% de las personas de 60 o más años sufren al menos una caída al año, y esta incidencia aumenta en los individuos de 80 o más años (Gass y Dawson-Hughes, 2006). En consecuencia, en los pacientes con osteopenia u osteoporosis deberían evaluarse factores de riesgo como: la movilidad limitada, los trastornos del equilibrio, la coexistencia de enfermedades neuromusculares o musculoesqueléticas, la edad avanzada, la disminución de la visión, los antecedentes de caídas, las enfermedades cardíacas, el consumo de medicamentos que comprometan el sistema de alerta o provoquen hipotensión y el deterioro cognitivo. El empleo de protectores de cadera ha demostrado su eficacia al disminuir el riesgo de caídas, especialmente

en personas mayores institucionalizadas, con antecedentes de caídas y bajo peso; sin embargo, no se han podido demostrar los potenciales beneficios de su aplicación en los pacientes de bajo riesgo (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Sweet et al, 2009).

- ***Tratamiento farmacológico***

Estrógenos

Los estrógenos, bien solos o bien combinados con progestágeno, incrementan la masa ósea y reducen el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, en mujeres postmenopáusicas con osteopenia (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009; Compston, 2009). Su empleo está generalmente condicionado por la necesidad de tratamiento de los síntomas vasomotores moderados o severos en la menopausia. Se debe prescribir la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible, ya que su administración se ha relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de mama, de accidente cerebrovascular y de tromboembolismo (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009; Compston, 2009).

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Se ha demostrado que reduce la incidencia de fracturas vertebrales, pero no se conoce su efectividad en las fracturas de cadera. Este fármaco aumenta los síntomas vasomotores de la menopausia y el riesgo de sufrir tromboembolismo venoso, por lo que su administración estaría indicada en las mujeres postmenopáusicas osteoporóticas que no toleran los bisfosfonatos, sin antecedentes de síntomas vasomotores ni tromboembolismo y con criterios de alto riesgo de padecer cáncer de mama (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Erdogan et al, 2007; Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009; Compston, 2009).

En consecuencia, representan una opción de tratamiento en pacientes en las que esté contraindicada la administración de bisfosfonatos, en las mujeres mayores de 55 años con T-score

menor de -4 o menor de -2,5 sin factores de riesgo para las fracturas por fragilidad, y en las mayores de 50 años con uno o más factores de riesgo de fractura (Guía de la Prescripción Terapéutica de la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios, 2012).

El raloxifeno también podría prescribirse en mujeres con baja densidad mineral ósea (osteopenia), aunque presumiblemente exacerbaría los síntomas de la menopausia. La posología habitual es de 60 mg al día por vía oral (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Edwards y Migliorati, 2008; Guía de la Prescripción Terapéutica de la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios, 2012).

Péptidos de la familia de la hormona paratiroidea

La teriparatida es una hormona paratiroidea recombinante humana con una potente actividad anabólica ósea. Su administración continuada provoca un aumento del número y la actividad de los osteoblastos, logrando un incremento de la masa ósea y una mejora de la arquitectura del esqueleto, tanto cortical como esponjoso (Kanis et al, 2008). Se ha demostrado una reducción en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales con tratamientos de 18 a 24 meses (Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009; Compston, 2009).

Sus efectos secundarios más frecuentes incluyen: náuseas, artralgia, calambres, hipercalcemia transitoria, hipotensión ortostática, ciática, cefalea y mareos (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009; Compston, 2009; Guía de la Prescripción Terapéutica de la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios, 2012). También puede producir un aumento de la excreción urinaria de calcio, aunque suele ser poco relevante (Kanis et al, 2008).

En experimentos realizados en ratas expuestas a dosis elevadas, se ha descrito un incremento en la incidencia de osteosarcoma (Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009). En consecuencia, su administración está contraindicada en pacientes con antecedentes de radioterapia ósea, de

neoplasias o metástasis ósea, en los pacientes con hipercalcemia preexistente, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget o elevación injustificada de la fosfatasa alcalina (Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009).

Debido a su elevado coste y a la escasa experiencia terapéutica disponible, sólo se recomienda su administración en casos de intolerancia, contraindicación o falta de respuesta a los bisfosfonatos y al ranelato de estroncio, en las mujeres de más de 65 años con un T-score de -4 o menor, un T-score de -3,5 o inferior y dos fracturas, y en aquellas con edades comprendidas entre los 55 y 65 años y un T-score de -4 o menor y más de dos fracturas. También podría prescribirse en varones osteoporóticos con un alto riesgo de fractura por fragilidad (Kanis et al, 2008).

La dosis indicada es de 20 $\mu\text{g}/\text{día}$ en inyección subcutánea, durante un período que oscila entre los 18 y los 24 meses (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009; Compston, 2009; Guía de la Prescripción Terapéutica de la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios, 2012).

Calcitonina

La calcitonina es una hormona polipéptida endógena producida por las células C de la glándula tiroides, que inhibe la resorción ósea, al interferir en la actividad de los osteoclastos. La calcitonina de salmón está aprobada por la *Food and Drug Administration* de EE.UU. para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas de 5 o más años de evolución (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Erdogan et al, 2007; Kanis et al, 2008).

Este tratamiento produce un incremento moderado de la densidad mineral ósea de la columna lumbar y del húmero (Kanis et al, 2008). Sin embargo, la disminución de la incidencia de fracturas no se ha demostrado de forma concluyente, aunque tiene un efecto analgésico en las mujeres con fractura vertebral aguda (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Kanis et al, 2008).

Su administración está contraindicada en los casos de hipocalcemia y se debe prescribir con cautela en pacientes con antecedentes de alergia (se recomienda efectuar pruebas cutáneas), insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embarazo y lactancia (Guía de la Prescripción Terapéutica de la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios, 2012). Sus efectos secundarios más frecuentes son rinitis y epistaxis (Gass y Dawson-Hughes, 2006; Guía de la Prescripción Terapéutica de la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios, 2012).

La dosis habitual es de 200 Unidades Internacionales/día de calcitonina por vía intranasal (una pulverización en cada fosa nasal), combinada con suplementos dietéticos de vitamina D y calcio (Guía de la Prescripción Terapéutica de la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios, 2012). También está indicada para el tratamiento de la hipercalcemia asociada a neoplasias, de la enfermedad de Paget y para prevenir la pérdida ósea aguda por inmovilidad (Guía de la Prescripción Terapéutica de la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios, 2012).

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio es un fármaco que se ha implantado recientemente en Europa para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, con el objetivo de reducir el riesgo de fractura vertebral y de cadera. Los estudios a 5 años demuestran la eficacia de este medicamento en fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres osteopénicas de más de 80 años, y en pacientes con osteoporosis con y sin antecedentes de fracturas previas. El descenso de la incidencia de fracturas observado con este tratamiento es similar al obtenido con los bisfosfonatos administrados por vía oral (Kanis et al, 2008).

La dosis diaria recomendada es de 2 g administrados preferentemente después de la cena, ya que su absorción se altera con la comida, la leche y sus derivados. Su prescripción está

contraindicada en pacientes con una aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/minuto (Kanis et al, 2008).

Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas y diarrea, que generalmente aparecen al comienzo del tratamiento y desaparecen al tercer mes desde el inicio. Algunos estudios han reflejado un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda, por lo que se recomienda utilizarlo con precaución y realizar un seguimiento estricto en pacientes que hayan padecido algún episodio (Kanis et al, 2008).

Bisfosfonatos

El pirofosfato inorgánico es un polifosfato natural y un producto habitual de muchas reacciones biosintéticas de nuestro organismo. En los años 60 se sugirió que el pirofosfato inorgánico podía utilizarse para prevenir la calcificación de los tejidos blandos y para regular la mineralización ósea. Sin embargo, estos fármacos sólo eran eficaces cuando se administraban por vía parenteral, ya que los pirofosfatos ingeridos por vía oral eran inactivados en el tracto gastrointestinal por un proceso de hidrólisis. La búsqueda de análogos del pirofosfato resistentes a la hidrólisis, agentes más estables aplicables en situaciones clínicas, condujo al desarrollo de los bisfosfonatos (Russell, 2006).

A nivel molecular, la principal enzima diana para los bisfosfonatos es la farnesil-pirofosfato-sintetasa. Al inhibir esta enzima, los bisfosfonatos interfieren con la geranyl-geranilación (unión de los lípidos a las proteínas reguladoras), provocando la inactivación de los osteoclastos, aunque también pueden tener efectos relevantes sobre otras células diana como los osteocitos (Russell, 2011). La inhibición osteoclástica previene la resorción ósea y reduce el proceso de remodelación (Rodan y Reszka, 2002). La potencia de inhibición osteoclástica está condicionada por la estructura química de los bisfosfonatos, pues los que contienen nitrógeno (incluyendo alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato) son hasta 10.000 veces más potentes que los bisfosfonatos no nitrogenados (Russell, 2007) (Tabla 5).

► **Tabla 5.** Clasificación de los bisfosfonatos según su mecanismo de acción y actividad antirresortiva relativa (Gutta y Louis, 2007; Lozano-Tonkin, 2009; Torregrosa y Ramos, 2010)

Potencia antirresortiva	
Primera generación	
Etidronato (no nitrogenado)	1
Clodronato (no nitrogenado)	10
Segunda generación	
Tiludronato (no nitrogenado)	10
Pamidronato (nitrogenado)	100
Alendronato (nitrogenado)	1.000
Tercera generación	
Risedronato (nitrogenado)	5.000
Ibandronato (nitrogenado)	5.000
Zoledronato (nitrogenado)	> 10.000

Los bisfosfonatos intravenosos (Tabla 6), principalmente pamidronato y zoledronato, se utilizan básicamente para prevenir complicaciones esqueléticas en casos de mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos, y para el tratamiento de la hipercalcemia asociada a neoplasias (Body, 2006). Por otra parte, los bisfosfonatos orales (Tabla 6), como alendronato, risedronato e ibandronato, se administran fundamentalmente para prevenir fracturas osteoporóticas (American Dental Association Council on Scientific Affairs, 2006).

El alendronato ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, en la inducida por corticoides y en la de los varones, al reducir de forma significativa las fracturas vertebrales, no vertebrales, de cadera y de muñeca. La dosis para prevenir la osteoporosis es de 5 mg al día o 35 mg a la semana. La dosis de tratamiento es de 10 mg al día o 70 mg a la semana (Gass y Dawson, 2006; Owens et al, 2007; Edwards y Migliorati, 2008; Kanis et al, 2008; Compston, 2009).

► **Tabla 6.** Nombre comercial y presentación de los bisfosfonatos comercializados en España (Gómez-Font et al, 2008; Torregrosa y Ramos, 2010; Guía de Prescripción Terapéutica de la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios, 2012)

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL®	PRESENTACIÓN
Etidronato disódico	Difosfen	200mg comprimidos
	Osteum	200mg comprimidos
Clodronato disódico	Bonefos	400mg cápsulas
	Tiludronato	Skelid
Pamidronato	Aredia	- Inyección intravenosa (vial de 10ml con 30 y 90mg de pamidronato, y de 5ml con 15mg de pamidronato)
	Linoten	- Inyección intravenosa (vial de 10ml con 30, 60 y 90mg de pamidronato y ampolla de 5ml con 15mg de pamidronato)
	Pamifos	- Inyección intravenosa (vial de 10ml con 30mg de pamidronato, de 20ml con 60mg de pamidronato, de 30ml con 90mg de pamidronato; ampolla de 5ml con 15mg de pamidronato)
	Xinsidona	-Inyección intravenosa (vial de 10ml con 30mg de pamidronato, de 10ml con 90mg de pamidronato y ampolla de 5ml con 15mg de pamidronato)
Alendronato	Ácido alendrónico Bayvit	10mg comprimidos
	Ácido alendrónico Edigen	10mg comprimidos
	Fosamax Semanal	70mg comprimidos
	Fosavance (2.800UI)	70 mg de ácido alendrónico y 70 µg de colecalciferol comprimidos
Risedronato	Acrel	5mg y 35mg comprimidos
	Actonel	5mg, 30mg y 35mg comprimidos
Ibandronato	Bondronat	50mg comprimidos
	Bonviva	Inyección intravenosa (vial de 3mg/3ml) y 150mg comprimidos
	Bondenza	150mg comprimidos
Zoledronato	Aclasta	5mg en 100ml para perfusión intravenosa
	Zometa	Inyección intravenosa (vial 4mg/5ml y 4mg en vial más ampolla)

El risedronato, en mujeres con un riesgo elevado de fracturas, llega a reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales entre un 40 y un 50% y entre un 30 y un 36%, respectivamente. En mujeres ancianas disminuye el riesgo de fractura de cadera en un 30%, obteniendo un 40% de reducción en mujeres osteoporóticas con edades comprendidas entre los 70 y los 79 años; no obstante, resulta ineficaz en mujeres de más de 80 años sin osteoporosis (Kanis et al, 2008). La pauta de tratamiento (para mujeres postmenopáusicas, hombres con osteoporosis y osteoporosis inducida por glucocorticoides) y de prevención de la osteoporosis es de 5 mg al día, 35 mg a la semana o 75 mg dos días consecutivos al mes (Gass y Dawson Hughes, 2006; Owens et al, 2007; Edwards y Migliorati, 2008; Kanis et al, 2008; Compston, 2009).

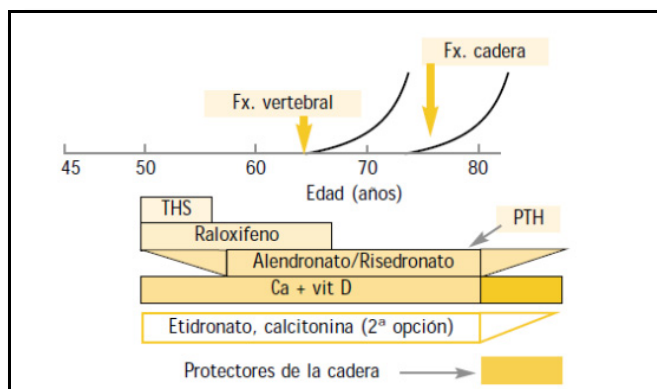
El ibandronato a dosis de 2,5 mg al día disminuye el número de fracturas vertebrales entre un 50 y un 60% y en mujeres postmenopáusicas con un valor T-score menor de -3, también reduce el riesgo de fracturas no vertebrales. Las dosis de prevención y tratamiento son de 2,5 mg al día, 150 mg al mes o una inyección intravenosa de 3 mg día cada 3 meses, ya que se ha demostrado que la densidad mineral ósea sólo aumenta con la presentación intravenosa (Gass y Dawson Hughes, 2006; Owens et al, 2007; Edwards y Migliorati, 2008; Sweet et al, 2009).

El ácido zoledrónico o zoledronato es efectivo para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, prescribiéndose en los pacientes que no toleran los bisfosfonatos orales y aquellos que han padecido una fractura de cadera como profilaxis secundaria (Owens et al, 2007; Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009). Se administra por vía intravenosa en una dosis única anual de 5 mg diluidos en una solución de 100 ml, que se perfunden en unos 15 minutos

Monitorización del tratamiento

La prescripción farmacológica incluye diferentes combinaciones cuya selección está condicionada por factores como la edad del paciente, los antecedentes de fractura o la severidad de la osteoporosis (Figura 2).

► **Figura 2.** Propuesta de esquema terapéutico de la osteoporosis (tomado de Riancho Moral y González Macías, 2004)



Una vez iniciado el tratamiento debe realizarse un seguimiento anual para evaluar su cumplimiento y efectividad, así como un control de los factores de riesgo (Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009). Cada uno o dos años, dependiendo de la situación clínica, debe solicitarse una nueva DXA (Kanis et al, 2008), e incluso en los pacientes que no reciban tratamiento farmacológico, la DXA debe repetirse cada 2 a 5 años.

La adherencia a un tratamiento se refiere a la conformidad y persistencia en su consumo por parte del paciente. Según la OMS, la adherencia a los medicamentos que tratan patologías crónicas es sólo del 50% (Reginster y Rabenda, 2006). Consecuentemente, en todos los pacientes con osteoporosis se debe vigilar la adherencia al tratamiento, la potencial malabsorción del fármaco cuando se administra por vía oral (incumplimiento de la técnica), la ingesta adecuada de calcio y vitamina D en la dieta y la causa secundaria de osteoporosis (Kanis et al, 2008; Sweet et al, 2009).

La pobre adherencia terapéutica registrada en el caso de los bisfosfonatos puede deberse a la presencia de efectos secundarios como la esofagitis, dificultades para cumplir con las estrictas instrucciones de la posología o su limitada repercusión clínica -que puede resultar intangible para el paciente- (Reginster y Rabenda, 2006). En un estudio publicado por Cotté et al (Cotté et al,

2010) sobre la adherencia a los bisfosfonatos orales en mujeres francesas con osteoporosis, se descubrió que ésta era notablemente mayor en los tratamientos mensuales que en los semanales, demostrando que la posología puede ser un factor determinante en la estrategia de protección de las fracturas por debilidad.

1.2. OSTEOPOROSIS Y CAVIDAD ORAL

1.2.1. DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS EN LOS HUESOS MAXILARES

ESTUDIOS DE DENSITOMETRÍA ÓSEA

Como ya señaló von Wovern (von Wovern, 2001), los estudios para identificar los cambios osteoporóticos en los huesos maxilares deberían basarse en evaluaciones de la densidad mineral ósea (DMO) y del contenido mineral óseo (CMO), en relación con los valores de referencia en la población normal, ajustados por edad y sexo. Aunque en la actualidad no se dispone de herramientas ideales para este propósito, el desarrollo de la tomografía computerizada cuantitativa periférica (en inglés, POCT), podría permitir, en un futuro próximo, obtener evaluaciones precisas del hueso cortical y trabecular, en distintas localizaciones del complejo maxilar. Con la tecnología disponible a día de hoy, se ha demostrado una débil correlación entre la DMO/CMO en diferentes localizaciones del esqueleto y los huesos maxilares, aunque algunos estudios indican una correlación concluyente entre la masa ósea mandibular y la del esqueleto en general (Kribbs et al, 1983; von Wovern et al, 1994). También hay grandes variaciones de la DMO en diferentes áreas de los huesos maxilares, lo que hace difícil realizar estudios comparativos. De hecho, no se dispone de estudios que demuestren de forma fehaciente que

exista una correlación entre una DMO baja en diferentes localizaciones del esqueleto de mujeres con cambios osteoporóticos postmenopáusicos y la DMO de los huesos maxilares. Sin embargo, en una investigación longitudinal a dos años, Payne et al (Payne et al, 1999) demostraron que la densidad del hueso alveolar disminuye más rápidamente en las mujeres postmenopáusicas que en las que mantienen niveles normales de DMO, lo que indica que el tejido óseo de los maxilares también se ve afectado por la deficiencia de estrógenos.

Se ha observado que un suplemento de calcio y de vitamina D en mujeres postmenopáusicas incrementa la DMO de los maxilares (Kribbs, 1992; Hildebolt et al, 2004), confirmando que en la remodelación ósea del complejo maxilar participan los mismos mecanismos que ocasionan una disminución de la masa ósea en otras localizaciones del esqueleto. Además, se ha comprobado que el tratamiento con estrógenos previene la pérdida ósea alveolar (Payne et al, 1997) y proporciona un aumento de la DMO en los maxilares en el mismo grado que en la columna (Jacobs et al, 1996). En un estudio prospectivo de tres años controlado, se constató que la terapia de reemplazo hormonal aumentaba significativamente la masa ósea alveolar en comparación con la administración de un placebo, evaluada en base a la radiodensidad de una serie de radiografías de aleta de mordida (Civitelli et al, 2002). Los mecanismos patogénicos en la osteoporosis inducida por corticosteroides son diferentes de los de la osteoporosis postmenopáusica; sin embargo, es interesante señalar que los corticosteroides disminuyen la DMO en el radio y la mandíbula en proporciones similares (von Wöhrn et al, 1992).

Aunque la información proporcionada por la DMO no ha permitido comprobar definitivamente que la osteoporosis también afecta a los huesos maxilares, el análisis de los datos obtenidos hasta ahora con diferentes técnicas de imagen, junto con los hallazgos que demuestran que los maxilares responden a los tratamientos para la osteoporosis de forma similar a otras localizaciones del esqueleto, permiten sugerir que los maxilares también son susceptibles de padecer osteoporosis.

ESTUDIOS DE LA MORFOLOGÍA MANDIBULAR

Debido a que los distintos estudios densitométricos para la detección de los cambios osteoporóticos en los huesos maxilares ofrecen resultados contradictorios, se han diseñado varios trabajos para analizar los cambios de la morfología mandibular en pacientes con osteoporosis (White, 2002). Los análisis óseos morfométricos han demostrado que la estructura ósea de los maxilares en individuos mayores con dientes se caracteriza, al igual que en otros huesos, por una cortical relativamente fina y por un proceso de esponjización endosteal, que tiende a ser más marcado en las mujeres que en los hombres (von Wowern y Stoltze, 1980).

Se ha señalado que la localización que mejor cumple criterios de estandarización es el área basal posterior al foramen mentoniano, por su menor variabilidad inter- e intraobservador en relación al tamaño, la forma, la estructura ósea y la función, por lo que se considera la localización de referencia para la valoración de la osteoporosis en los maxilares (Tallgren, 1972).

El adelgazamiento de la cortical mandibular en mujeres empieza generalmente a los 25 años, acelerándose después de los 60 años (Ledgerton et al, 1999) y demostrando un patrón de pérdida ósea similar al de las costillas (Roberts et al, 2011).

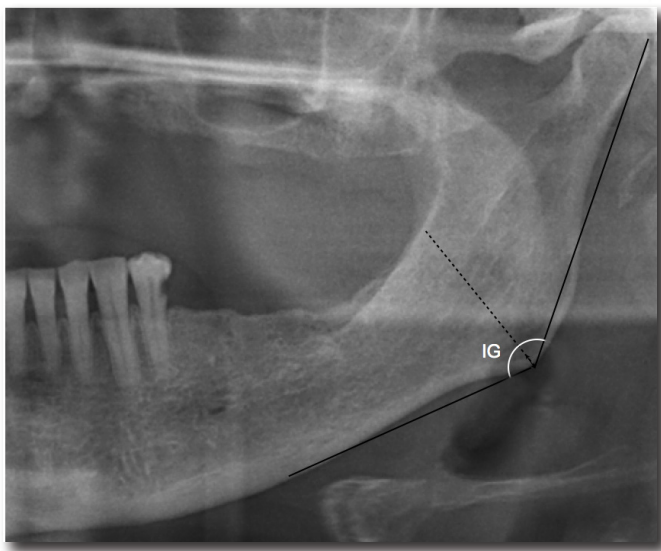
Se han aplicado distintas mediciones e índices radiológicos con la finalidad de describir y detectar los cambios osteoporóticos mandibulares. A continuación se describen los más utilizados en la literatura:

Índice Goniaco (IG)

Se define como el espesor de la cortical mandibular, medida sobre la bisectriz del ángulo que forman las líneas tangentes al borde posterior de la rama y la base de la mandíbula (Figura 3). Bras et al (Bras et al, 1982) fueron los primeros en señalar que el grosor de la cortical mandibular en la zona del ángulo goniaco evaluada en una ortopantomografía oral, constituía una herramienta útil para el diagnóstico de pacientes con osteodistrofia renal. Posteriormente, otros

autores evaluaron esta medida, que se denominó índice goniaco (Ledgerton et al, 1999), como herramienta de cribado para el diagnóstico de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (Kribbs, 1990; Mohajery y Brooks, 1992; Devlin y Horner, 2002; Drozdowska et al, 2002). Sin embargo, este índice ha demostrado ciertas limitaciones: un mínimo error en la medición condiciona significativamente el resultado, debido a que los valores del índice son muy pequeños. Además, existe una magnificación horizontal inestable en la radiografía panorámica, la localización de los puntos de medición no está muy clara y por último, las inserciones de los músculos masetero y pterigoideo medial se localizan en el ángulo mandibular, por lo que pueden alterar los valores del índice (Taguchi, 2010).

► **Figura 3.** Determinación del Índice Goniaco (IG)

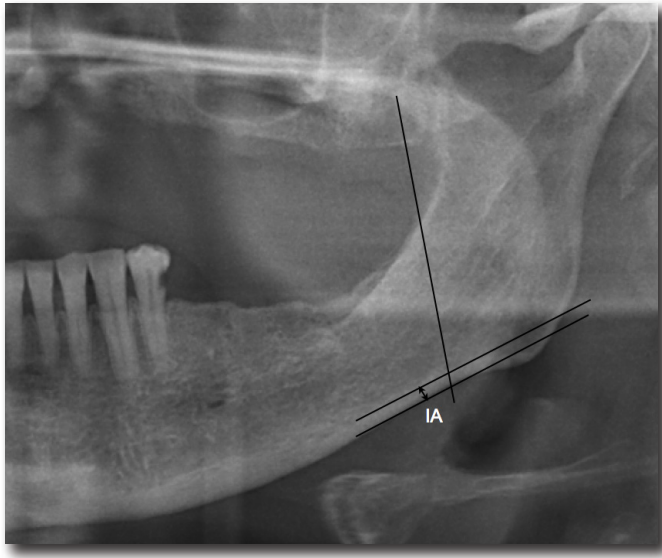


Índice Antegonial (IA)

Evalúa el grosor de la cortical en la zona situada por delante del ángulo goniaco. Para ello, se traza una línea recta desde el borde anterior de la rama ascendente mandibular hasta que se cruce con el borde inferior mandibular. Después, se dibuja una tangente al borde inferior y una

perpendicular a dicha tangente. La medición del grosor de la cortical en esa perpendicular es el índice antegonial (Ledgerton et al, 1999) (Figura 4). Este índice presenta las mismas limitaciones de precisión y reproducibilidad que el índice goniaco (Taguchi, 2010).

► **Figura 4.** Determinación del Índice Antegonial (IA)

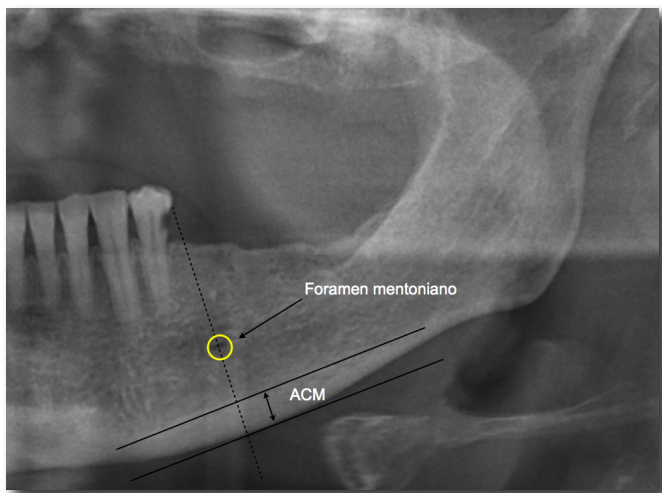


Altura de la cortical mandibular (ACM)

Este índice mide la altura de la cortical mandibular a nivel del foramen mentoniano (Figura 5). Para ello, se localiza el foramen mentoniano en la radiografía panorámica y se traza una línea que atraviesa el centro de dicho foramen y es perpendicular a la tangente, que pasa por el borde inferior de la mandíbula (López-López et al, 2012). Varios autores han sugerido la potencial utilidad de la ACM como herramienta de cribado para identificar a mujeres postmenopáusicas con baja DMO no diagnosticada. Este índice se ha descrito en la literatura anglosajona bajo distintas denominaciones, como el *MCW* (*Mandibular Cortical Width*) (Ledgerton et al, 1999), el *MI* (*Mental Index*) (Klemetti et al, 1994) o el *MCT* (*Mandibular Cortical Thickness*) (Horner y Devlin,

1998), lo que ha generado cierta confusión a la hora de comparar los resultados entre los distintos estudios.

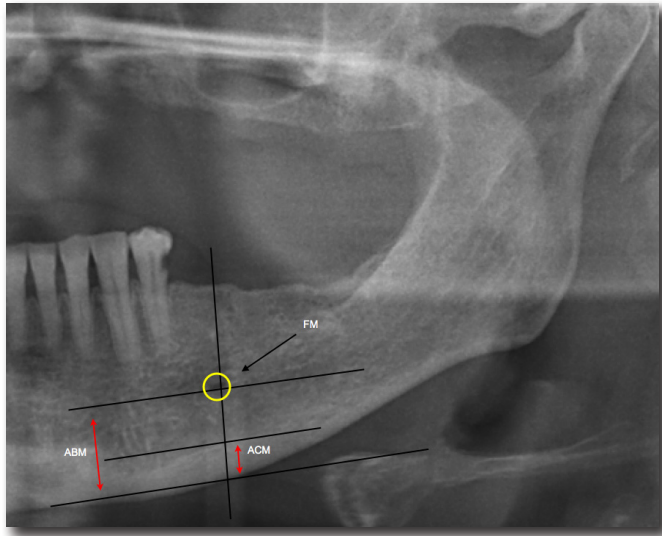
► **Figura 5.** Determinación de la Altura Cortical Mandibular (ACM)



Índice Panorámico Mandibular (IPM)

Este índice, descrito por Benson et al (Benson et al, 1991), calcula la razón entre la Altura de la Cortical Mandibular (ACM) y la Altura desde el reborde mandibular Basal hasta el foramen Mentoniano (ABM) (Figura 6). Para ello, se dibujan las mismas líneas que hemos descrito para determinar la ACM y se determina la distancia entre el borde inferior de la mandíbula y los márgenes inferior y superior del foramen. Utilizando estas medidas y las de la ACM se calcula el IPM para el margen superior (grosor cortical/distancia al margen superior del foramen) y para el margen inferior (grosor cortical/distancia al margen inferior del foramen) tanto en el lado derecho como en el izquierdo y se calcula la media.

► **Figura 6.** Determinación del Índice Panorámico Mandibular (IPM)



FM: foramen mentoniano, ABM: Altura desde el reborde mandibular Basal hasta el agujero Mentoniano, ACM: Altura Cortical Mandibular

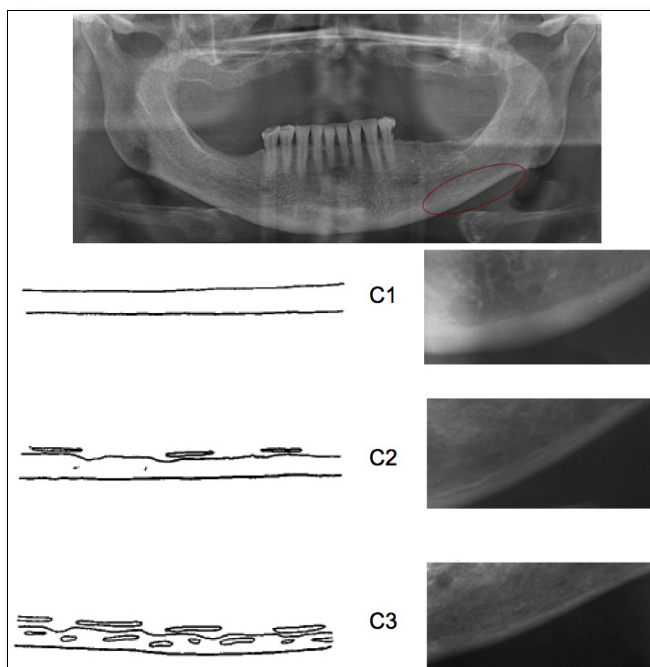
Índice Cortical Mandibular (ICM)

Klemetti et al (Klemetti et al, 1994) definieron la morfología de la cortical inferior mandibular en las ortopantomografías orales, y señalaron su utilidad para identificar mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (Figura 7). En esta clasificación, posteriormente denominada Índice Cortical Mandibular por Horner y Devlin (Horner y Devlin, 1998), se valora la cortical mandibular por distal del agujero mentoniano hasta la región antegonial, en ambos lados de la mandíbula. La zona cortical más deteriorada es la que se emplea para establecer el diagnóstico morfológico, aplicando las siguientes categorías:

- ❖ C1. El margen endóstico es uniforme y marcado en ambos lados de la mandíbula.
- ❖ C2. El borde endóstico está ligeramente o moderadamente erosionado, ya que presenta defectos semilunares (resorción lacunar).

- ❖ C3. La cortical severamente erosionada, puesto que aparece claramente porosa y con defectos amplios.

► **Figura 7.** Determinación del Índice Cortical Mandibular (ICM)



C1. Margen endóstico uniforme, C2. Margen endóstico moderadamente erosionado, C3. Cortical severamente erosionada

1.2.2. OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

Aunque los primeros trabajos sobre una posible asociación entre la enfermedad periodontal y la osteoporosis se publicaron en los años 60 (Groen et al, 1968), en la última década el interés por la posible relación entre estas dos entidades ha aumentado considerablemente. Ambas enfermedades son multifactoriales, pero en su fisiopatología se encuentran factores predisponentes comunes como: la edad avanzada, la historia de pérdida ósea previa, algunas enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, el consumo de determinados fármacos como

corticoides, antiepilépticos, antineoplásicos o anticonceptivos orales, el hábito tabáquico y un indiscutible patrón familiar (Reddy y Morgan, 2013). Aunque la etiología de la periodontitis y de la osteoporosis son distintas, la resorción ósea que caracteriza a ambas enfermedades probablemente comparte mecanismos patogénicos (Lerner, 2006a) (Figura 8). La hiperproducción de interleuquinas (IL) como la IL-1 alfa/beta, la IL-6 o el factor de necrosis tumoral (en inglés TNF), de citoquina RANKL y de factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (en inglés CSF-GM), inducen la actividad osteoclástica y aumentan las tasas de recambio óseo que conducen a la pérdida de masa ósea en la osteoporosis postmenopáusica (Jilka et al, 1992, Girasole et al, 1992; Bellido et al, 1995). El aumento de las concentraciones de estas citoquinas en los tejidos periodontales también conduce a la pérdida de hueso alveolar y al desarrollo de periodontitis (Anónimo, 1999).

Es posible que los pacientes que presentan riesgo de osteoporosis debido a una sobre-regulación sistémica de la respuesta a estas citoquinas, puedan ser más susceptibles a la enfermedad periodontal en presencia de factores locales; no obstante, los mecanismos que activan la regulación de las citoquinas son distintos. Así, en la periodontitis, la hiperproducción de citoquinas es ocasionada inicialmente por una infección y la respuesta inflamatoria subsecuente; en la osteoporosis postmenopáusica, podría deberse a la deficiencia de estrógenos. Aunque no hay argumentos que justifiquen que la enfermedad periodontal está originada por un déficit estrogénico, existe la posibilidad de que la osteoporosis postmenopáusica pueda contribuir a la progresión de la pérdida ósea en la enfermedad periodontal. Hipotéticamente, al menos dos mecanismos distintos pueden estar involucrados. Por un lado, si en el hueso alveolar hay una reducción de la masa ósea debido a la osteoporosis sistémica, es posible que la resorción ósea inducida por la inflamación pueda conducir a una mayor progresión de la pérdida ósea en comparación con los huesos maxilares no osteoporóticos. Por otro lado, puesto que el estrógeno inhibe la expresión de las citoquinas resorptivas IL-1, IL-6 y TNF-beta, es posible que durante el proceso inflamatorio se produzca una mayor cantidad de estas moléculas en mujeres

postmenopáusicas con deficiencia estrogénica en comparación con las mujeres que mantienen niveles normales de estrógenos (Lerner, 2006b).

Genco y Grossi (Genco y Grossi, 1998) propusieron un modelo de enfermedad periodontal basado en la deficiencia de estrógenos, en el que un incremento en la producción de citoquinas producidas por las células inmunes (monocitos y macrófagos) y los osteoblastos, responderían a la estimulación de los productos relacionados con el biofilm bacteriano, activando la resorción ósea por parte de los osteoclastos (Figura 8).

► **Figura 8.** Patogenia de la enfermedad periodontal en mujeres osteoporóticas en relación con el déficit de estrógenos (basada en Genco y Grossi, 1998)



Aunque esta hipótesis puede resultar atractiva, la relación entre osteoporosis y enfermedad periodontal aún no se ha aclarado completamente. La mayoría de los estudios observacionales publicados hasta la fecha concluyeron que los pacientes con osteopenia/osteoporosis son más proclives a padecer enfermedad periodontal que los sujetos sanos (Wactawski-Wende et al, 1996; Wactawski-Wende et al, 2005; Gomes-Filho et al, 2007; Brennan-Calanan et al, 2008; Lamonte

et al, 2012; Gomes-Filho et al, 2013; Passos et al, 2013), aunque puntualmente algunos autores no confirmaron esta asociación (Weyant et al, 1999).

La osteoporosis se ha relacionado con el inicio y la progresión de la periodontitis (Wactawski-Wende, 2001), y se ha demostrado una asociación entre la osteoporosis y distintos parámetros de valoración del estado periodontal como la pérdida de inserción, la recesión gingival, el índice gingival, el sangrado al sondaje (Pepelassi et al, 2012) y la pérdida ósea interproximal (Tezal et al, 2000). Por el contrario, otros autores no pudieron relacionar una densidad ósea mineral baja con la enfermedad periodontal (Hattatoglu-Sonmez et al, 2008), ni con distintos parámetros de la periodontitis como el nivel de inserción (Pilgram et al, 2002), la pérdida de dientes o la resorción de la cresta alveolar (Bollen et al, 2004). En consecuencia, la relación entre estas dos patologías sigue siendo objeto de controversia y son necesarios más estudios longitudinales para poder establecer definitivamente si existe una asociación entre osteoporosis y periodontitis.

1.2.3. EFECTOS DE LOS BISFOSFONATOS EN LOS HUESOS MAXILARES

BISFOSFONATOS Y REMODELACIÓN ÓSEA

Los huesos del complejo maxilar poseen varias características que los diferencian de los demás huesos del esqueleto humano. Se derivan de la cresta neural mesodérmica, formándose fundamentalmente por osificación intramembranosa en contraste con la osificación endocondral de los huesos largos. La mandíbula presenta una cortical particularmente gruesa, más marcada en la zona de los premolares y molares, y está ocupada mayoritariamente por grasa medular. Además, está expuesta al ambiente exterior -sólo protegida por el epitelio mucoso que la recubre- y a los microorganismos de la cavidad oral (McCauley y Li, 2007).

No hay mucha información disponible sobre la tasa de remodelación ósea mandibular y menos datos aún sobre la repercusión del tratamiento con bisfosfonatos. Se ha señalado

repetidas veces que la tasa de remodelación ósea de los maxilares es más alta que la de otras zonas del esqueleto, sin embargo, las diferencias no parecen ser tan drásticas. Se ha demostrado que la remodelación de la cortical ósea es de aproximadamente un 25% anual, netamente superior al 7% anual estimado en la porción más basal de la mandíbula. Comparativamente, la remodelación intracortical de las costillas es de aproximadamente el 20% anual, mientras que en la tibia y el fémur no supera el 1% y el 2%, respectivamente. En el maxilar superior la actividad de remodelación tanto del hueso alveolar como del basal es heterogénea, con tasas más elevadas en la región anterior que en la posterior. En el esqueleto maduro la tasa de remodelación es mayor en la mandíbula que en el maxilar superior (Allen y Burr, 2008; Allen et al, 2010). Estos datos demuestran que la tasa de remodelación alveolar es comparable a otras zonas del esqueleto, y que algunas localizaciones como la basal mandibular tienen una capacidad de remodelación relativamente baja (Allen, 2011).

En algunos estudios se ha demostrado que los bisfosfonatos reducen la tasa de remodelación ósea de los maxilares, que está condicionada por diversos factores como la potencia, la vía de administración y la duración del tratamiento. En un estudio experimental en perros *Beagle*, la administración prolongada (> 3 años) de alendronato por vía oral ocasionó una disminución del 80% en la tasa de remodelación de los maxilares, en comparación con los perros que no recibieron el fármaco (Allen y Burr, 2008).

El esqueleto mineralizado está constituido externamente por la superficie perióstica e internamente por la superficie endóstica (endocortical, intracortical y componente trabecular) (Bedogni et al, 2008). El componente endocortical es el hueso compacto en la superficie interna del córtex en relación con el componente medular y el componente intracortical es el que está alojado en el interior del córtex. Algunos de los estudios más recientes sobre la patogénesis de la osteonecrosis de los maxilares asociada a los bisfosfonatos se han centrado en el efecto de estos fármacos sobre la remodelación de la cortical ósea. En experimentos con animales se ha

demostrado que los bisfosfonatos suprimen la remodelación endo- e intracortical en diferentes huesos del esqueleto (Recker et al, 2008), incluyendo la mandíbula (Kubek et al, 2010).

BISFOSFONATOS Y PRESERVACIÓN DEL HUESO ALVEOLAR

La posibilidad de utilizar los bisfosfonatos para el tratamiento de la enfermedad periodontal se contempló a finales del siglo pasado, argumentando que podían prevenir la pérdida ósea alrededor de dientes e implantes y posiblemente estimular la formación ósea. En este sentido, en una revisión de Tenenbaum et al (Tenenbaum et al, 2002), se afirmaba que los bisfosfonatos podrían proporcionar vías interesantes de investigación futura esencialmente por su capacidad para inhibir la resorción ósea y para preservar o mejorar la calidad ósea, reduciendo el riesgo de fracturas por bajo impacto y contribuyendo a disminuir la pérdida de dientes (como consecuencia de la pérdida de sus tejidos de soporte) (McCauley y Nohutcu, 2002). Posteriormente, se realizaron una serie de estudios cuyos resultados son difícilmente comparables, ya que se efectuaron en diferentes poblaciones, con diversos tipos y dosificaciones de bisfosfonatos, y estableciendo métodos heterogéneos de evaluación de resultados (El-Shinnawi y El-Tantawy, 2003; Jeffcoat, 2006; Jeffcoat et al, 2007).

Rocha et al (Rocha et al, 2004), diseñaron un estudio semi-randomizado en el que participaron 40 mujeres postmenopáusicas; a 20 de ellas les administraron alendronato (20mg/día durante 6 meses) y a las 20 restantes se les proporcionó un placebo. Encontraron que el grupo de estudio experimentó una reducción significativa en la profundidad de sondaje, un aumento significativo de la altura ósea y una disminución significativa de la movilidad dentaria en relación con el grupo control.

Palomo et al (Palomo et al, 2011), realizaron un estudio cruzado en 56 mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de osteoporosis. En el grupo experimental las pacientes recibieron una terapia de bisfosfonatos orales durante un mínimo de 2 años, y presentaron menos

acúmulo de placa, menor inflamación gingival, menor profundidad de sondaje, menor pérdida de inserción y más hueso alveolar remanente, que las pacientes del grupo control.

Jeffcoat et al (Jeffcoat et al, 2007) señalaron que la utilización de una dosis semanal de 70 mg de alendronato durante 2 años reducía significativamente la pérdida ósea alveolar en los pacientes con baja densidad ósea mineral, pero no en los que conservaban una densidad ósea mineral en el rango de la normalidad.

La mayoría de los estudios de este tipo se interrumpieron cuando se describieron los primeros casos de osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos, ya que éticamente era muy difícil justificar una investigación en la que la indicación primaria para administrar bisfosfonatos fuera la pérdida ósea alveolar. Sin embargo, se puede evaluar el impacto de los bisfosfonatos en la salud oral de los pacientes a los que se prescriben bisfosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis (Cheng et al, 2009).

Se han descrito algunos cambios en los huesos maxilares con características radiológicas específicas asociados al uso de bisfosfonatos, como: el engrosamiento de la lámina dura y de los bordes corticales, la esclerosis difusa y el adelgazamiento del canal mandibular (Arce et al, 2009), si bien estas alteraciones no han sido confirmadas por otros autores (Fleisher et al, 2010). Tanto en estudios experimentales con animales (Allen y Burr, 2008; Kubek et al, 2010; Fujita et al, 2011) como en estudios clínicos en humanos (Bisdas et al, 2008), parece confirmarse que los principales cambios en relación a la terapia con bisfosfonatos se observan a nivel de la cortical mandibular.

El desafío consiste en determinar qué técnicas de imagen pueden representar herramientas útiles para detectar los cambios óseos de los maxilares asociados al consumo de bisfosfonatos. Se ha sugerido que la medición de la altura cortical mandibular en radiografías panorámicas puede resultar de utilidad para identificar a pacientes susceptibles de ser derivados para realizar una densitometría, con el fin de confirmar el diagnóstico de osteoporosis. Por extensión esta medida

se podría emplear para evaluar los cambios óseos maxilares asociados al uso de bisfosfonatos. La tomografía computerizada de haz de cono (en inglés, CBCT) proporciona información tridimensional utilizando dosis bajas de radiación y a un menor coste en comparación con la tomografía computerizada (TC) convencional, por lo que se ha postulado su utilización para analizar los cambios óseos en el macizo maxilar de los pacientes tratados con bisfosfonatos. Recientemente, Torres et al (Torres et al, 2012) evaluaron la cortical ósea mandibular en pacientes con osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos; el engrosamiento del borde inferior de la cortical mandibular a nivel del agujero mentoniano proporcionó los resultados más prometedores, por su mayor fiabilidad (en términos de reproductibilidad) y plausibilidad biológica.

BISFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

Aunque tradicionalmente se han caracterizado por un buen perfil de seguridad, en los últimos años se han detectado nuevos efectos secundarios asociados a la administración prolongada de bisfosfonatos, entre los que destaca por su importante morbilidad, la osteonecrosis de los maxilares (ONM). Ésta se define como una exposición ósea persistente en pacientes tratados con bisfosfonatos que no han recibido radioterapia (Ruggiero et al, 2009). Aunque la relación entre el consumo de bisfosfonatos intravenosos y ONM se fundamenta en sólidas evidencias epidemiológicas, la osteonecrosis atribuible al uso de las presentaciones orales ha sido objeto de importantes controversias (Barasch et al, 2011). Sin embargo, dado que los pacientes con osteoporosis requieren tratamientos prolongados, los casos de ONM relacionados con el uso de bisfosfonatos orales han aumentado y en un estudio multicéntrico retrospectivo recientemente publicado, se sugiere que la frecuencia relativa de ONM en pacientes con osteoporosis tratados con bisfosfonatos orales es mayor de lo estimado previamente (Otto et al, 2011).

Los criterios iniciales para el diagnóstico de ONM inducida por bisfosfonatos fueron: la exposición ósea en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas, el tratamiento con bisfosfonatos (en la actualidad o previamente) y no haber recibido radioterapia en esa región

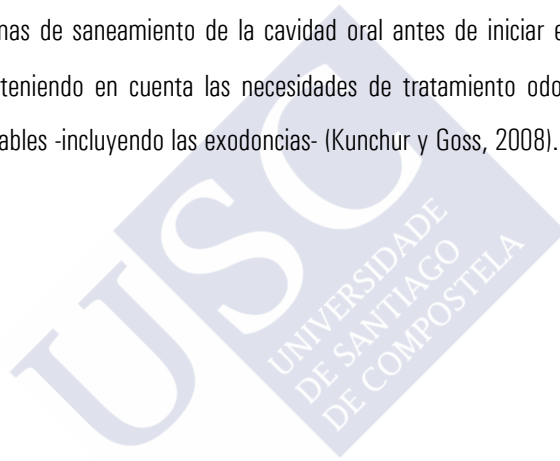
anatómica. Estas directrices fueron revisadas en 2009 para incluir a pacientes en estadio 0, sin evidencia de necrosis ósea, pero con: 1) síntomas inespecíficos como dolor u odontalgia, no explicables por causas odontogénicas, o dolor óseo sordo y persistente; 2) hallazgos clínicos que incluyen la movilidad dentaria no explicable por enfermedad periodontal crónica y/o fístula periodontal o periapical no asociada a necrosis pulpar por caries; o 3) hallazgos radiológicos específicos como pérdida ósea alveolar no atribuible a enfermedad periodontal crónica, alteraciones del trabeculado óseo (condensaciones idiopáticas), persistencia del alveolo dentario postexodoncia (sin remodelación), engrosamiento de la lámina dura y estrechamiento del conducto alveolar inferior (Ruggiero et al, 2009).

Aunque la descripción de la ONM relacionada con el uso de bisfosfonatos es relativamente reciente (Marx, 2003), ha cobrado una importancia relevante en el ámbito odontológico por el aumento exponencial de su prevalencia y la dificultad de su manejo terapéutico. Se estima que la incidencia de la ONM en pacientes medicados con bisfosfonatos orales es de aproximadamente 0,7 casos/100.000 pacientes/año (Edwards et al, 2008), aunque esta cifra podría estar infraestimada y se ha sugerido que con el aumento del uso crónico de esta medicación, esta incidencia tiende a aumentar.

Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la ONM asociada a los bisfosfonatos orales discutido en la literatura es la duración del tratamiento. En una revisión de las series publicadas hasta el año 2009, se señaló que la duración media del tratamiento con bisfosfonatos hasta la aparición de las lesiones de ONM era de 4,6 años (Palaska et al, 2009). Aunque se han descrito casos en los que la ONM se desarrolla de forma espontánea, habitualmente responden a un traumatismo local, casi siempre en relación a tratamientos de cirugía oral, y en especial a exodoncias e inserción de implantes dentales (Chiu et al, 2010).

Los bisfosfonatos orales son los fármacos más utilizados para el manejo de la osteoporosis, con millones de usuarios en todo el mundo. En España, se encuentran entre los 10 subgrupos

terapéuticos principales, en términos de gasto sanitario y de prescripciones en el Sistema Nacional de Salud (Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 2007). En consecuencia, es previsible que el número de casos de ONM por bisfosfonatos orales aumente de forma exponencial en los próximos años. El manejo de lesiones establecidas de ONM es complejo y su evolución difícil de predecir, por lo que la prevención y el control de los factores de riesgo adquiere una especial relevancia. Por consiguiente, una de las primeras iniciativas estratégicas para prevenir la ONM asociada con la administración de bisfosfonatos orales en pacientes con osteoporosis consistirá en supervisar la adecuada prescripción de estos medicamentos y, además de establecer programas de saneamiento de la cavidad oral antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos orales, teniendo en cuenta las necesidades de tratamiento odontológico en este colectivo son considerables -incluyendo las exodoncias- (Kunchur y Goss, 2008).





2

Justificación y Objetivos



El incremento de la esperanza de vida conlleva un aumento exponencial de la incidencia de determinadas enfermedades especialmente prevalentes con la edad. Entre ellas ocupa una posición destacada la osteoporosis, que constituye un problema importante de salud pública por su morbi-mortalidad y por el consumo de recursos sanitarios que comporta.

Los bisfosfonatos orales son los fármacos más utilizados para el manejo de la osteoporosis, con millones de usuarios en todo el mundo. En España, se encuentran entre los principales subgrupos terapéuticos, en términos de gasto sanitario y de prescripciones en el Sistema Nacional de Salud.

En los últimos años los bisfosfonatos han cobrado una particular importancia, tras la descripción de una dramática complicación secundaria al consumo de estos medicamentos, la osteonecrosis de los maxilares. Dada su especial morbilidad, el dentista ha adquirido un notable protagonismo, por su participación en el ámbito de la prevención, el diagnóstico y el manejo de esta patología en sus estadios iniciales. En el marco de la profilaxis, teniendo en cuenta que los casos de osteonecrosis habitualmente responden a un traumatismo local como las exodoncias, planteamos en este trabajo un primer objetivo que es:

1. Comprobar si las pacientes tratadas con bisfosfonatos orales y remitidas para efectuar exodoncias, satisfacen los criterios para iniciar el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

La relación entre la osteoporosis y las estructuras que conforman el macizo maxilar tiene al menos dos puntos de interés primordial: por un lado, el diagnóstico de la osteoporosis en base a los índices radiológicos mandibulares; y por otro, la relación entre la osteoporosis y el inicio y la progresión de la enfermedad periodontal. A pesar del consumo extendido de los bisfosfonatos orales, se dispone de muy poca información sobre la tasa de remodelación ósea mandibular y la evolución de la periodontitis en las pacientes osteoporóticas que reciben tratamiento con

bisfosfonatos orales. En consecuencia, con el estímulo añadido de disponer de la información que proporciona la tomografía computerizada de haz de cono, planteamos los siguientes objetivos:

2. Establecer si existe alguna correlación entre indicadores radiológicos morfométricos mandibulares y variables indicadoras de osteoporosis, en mujeres postmenopáusicas tratadas con bisfosfonatos orales.

3. Determinar si la resorción ósea vertical (pérdida ósea alveolar), como expresión de severidad de enfermedad periodontal, está aumentada en mujeres postmenopáusicas tratadas con bisfosfonatos orales.





3

Pacientes y Métodos



3.1. Selección de pacientes

Grupo de estudio

El grupo de estudio lo conformaron 46 mujeres postmenopáusicas que recibían tratamiento para la osteoporosis con bisfosfonatos orales (BO) y acudieron a una Unidad de Salud Bucodental de Atención Primaria del Servicio Gallego de Salud (SERGAS) para la realización de exodoncias, durante el período comprendido entre Junio de 2009 y Junio de 2011. El presente trabajo se realizó en el marco del proyecto de Investigación “Riesgo de osteonecrosis de los maxilares en mujeres tratadas con ácido alendrónico” financiado por la Xunta de Galicia (ref. INCITE08PXIB927226PR). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Santiago de Compostela y cada paciente firmó un consentimiento informado previo a su participación.

Criterios de inclusión

Se han incluido en el estudio a mujeres de raza caucásica mayores de 55 años y tratadas con bisfosfonatos por vía oral para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Criterios de exclusión

Los criterios para no ser consideradas a participar en el estudio: a) haber sufrido osteonecrosis de los maxilares (ONM) asociada al uso de bisfosfonatos con anterioridad; b) padecer enfermedades metabólicas óseas o alteraciones de las paratiroides; c) haber tenido cáncer en los últimos 5 años; y d) haber recibido tratamiento previo con bisfosfonatos por vía endovenosa.

Todas las pacientes cumplimentaron un cuestionario médico estandarizado para la obtención de las variables de interés; y la información se completó revisando las historias clínicas de las pacientes en la base informatizada del SERGAS. Las variables recogidas fueron las siguientes: edad, peso, altura, tipo de bisfosfonatos y duración del tratamiento, determinación de factores de

riesgo de osteoporosis, nivel del telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo 1 (CTX) en suero, densitometría ósea y evaluación del estado periodontal.

Grupo control

Se seleccionó un grupo control constituido por 46 pacientes que acudieron a la Unidad de Radiología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la realización de un CBCT con fines diagnósticos. Los criterios de inclusión fueron: mujeres de raza caucásica mayores de 55 años y sin diagnóstico conocido de osteoporosis. Además de los aplicados en el grupo de estudio, se consideró como criterio de exclusión estar a tratamiento con bisfosfonatos y/o corticoides por vía oral.

3.2. Metodología

Evaluación del riesgo de osteoporosis

Para analizar el riesgo de osteoporosis se utilizaron las siguientes escalas e instrumentos de evaluación:

Herramienta de autoevaluación de la osteoporosis (Osteoporosis Self-Assessment tool; OST)

La OST se basa en una ecuación en la que sólo se contemplan el peso y la edad, que permite estimar el riesgo de baja masa ósea. El resultado se obtiene mediante la siguiente fórmula: $(\text{peso} - \text{edad}) \times 0,2$. El riesgo se considera bajo si el resultado es > 1 , medio si está entre -3 y 1 y alto si es < -3 .

Estimación del riesgo de osteoporosis de cálculo sencillo (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation; SCORE)

Considerando que la accesibilidad a la densitometría es limitada en algunos entornos poblacionales, Lydick et al (Lydick et al, 1998) desarrollaron y validaron un instrumento de detección de osteoporosis, el SCORE, basado en un cuestionario que incluye información sobre la edad, raza, peso, antecedente de artritis reumatoide, historia de fracturas antes de los 45 años y terapia hormonal sustitutiva. A cada variable se le atribuye un valor numérico y cuando la puntuación total excede de 6, se considera que existen altas probabilidades de presentar baja masa ósea u osteoporosis.

Índice de Fractura (Fracture Index)

Es un instrumento de evaluación que permite predecir el riesgo de fractura de cadera, el vertebral y el no-vertebral. Lo conforman siete variables: edad, historia de fracturas después de los 50 años, antecedentes maternos de fractura de cadera después de los 50 años, peso (inferior a 58 kg), hábito tabáquico, necesidad de apoyo con los brazos para levantarse de una silla y densitometría ósea (Tabla 7). Existen dos versiones, según se incluya o no el valor de la densitometría ósea; cuando se dispone de la DXA el rango de puntuación es de 0-15, se considerándose de bajo riesgo los índices inferiores a 6 y de alto riesgo los mayores de 10. Sin DXA, el rango de puntuación es de 0-11, y los puntos de corte de bajo y alto riesgo son 3 y 7, respectivamente.

► **Tabla 7.** Escala de evaluación del riesgo de fractura (Fracture Index)

PREGUNTA	OPCIONES DE RESPUESTA	PUNTUACIÓN
¿Cuál es su edad actual?	< 65 años	0
	65-69 años	1
	70-74 años	2
	75-79 años	3
	80-84 años	4
	> 85 años	5
¿Ha padecido una fractura después de los 50 años?	Sí	1
	No	0
¿Sufrió su madre una fractura de cadera con más de 50 años?	Sí	1
	No	0
¿Pesa 57 kg o menos?	Sí	1
	No	0
¿Fuma actualmente?	Sí	1
	No	0
¿Necesita la ayuda de los brazos para levantarse de una silla?	Sí	1
	No	0
Resultado de la DXA* de cadera total (T-score)	T-score > 1	0
	T-score entre -1 y -2	2
	T-score entre -2 y -2,5	3
	T-score < -2,5	4

*DXA: Densitometría ósea

Herramienta de Evaluación del Riesgo de Fractura (Fracture Risk Assessment Tool; FRAX®)

Para cada paciente del grupo de estudio se calculó el riesgo absoluto de sufrir una fractura osteoporótica principal (cadera, vértebra, húmero o muñeca) en los próximos 10 años de acuerdo a los factores de riesgo clínico, aplicando la herramienta FRAX®. La estimación se fundamenta en la edad, el sexo, el índice de masa corporal, las fracturas previas, los antecedentes familiares, el tabaquismo, la prescripción de glucocorticoides, la artritis reumatoide, la osteoporosis secundaria y el consumo de alcohol. Los datos se introducen en la herramienta de cálculo disponible en la página web de acceso libre www.shef.ac.uk/FRAX/.htm (Figura 9), que genera un resultado

individualizado del porcentaje de riesgo absoluto de padecer: a) una fractura osteoporótica principal (cadera, vértebra, húmero y muñeca); y b) una fractura de cadera (FRAX[®] cadera). Cuando no se dispone de los valores de DXA (como ocurrió en la mayoría de los pacientes de la presente serie), el FRAX[®] se calculó excluyendo esta variable.

► **Figura 9.** Herramienta de Evaluación del Riesgo de Fractura (FRAX[®])

Cuestionario:

País: **España** Nombre/ID: Sobre los Factores de riesgo ⓘ

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A M D

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura Previa No Sí

6. Padres con fractura de cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis Secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral
Selecione DXA

Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo 1 (CTX)

Como los pacientes del grupo de estudio inicialmente fueron referidos para efectuar exodoncias, también se determinaron los niveles séricos de telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo 1 (CTX) (E 170 Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Este indicador, además de constituir un indicador del metabolismo óseo, se ha sugerido que permite estimar el riesgo de aparición de osteonecrosis maxilar, considerándose que no existe riesgo con niveles mayores o iguales a 300 pg/ml, que éste es bajo si oscilan entre 150 y 299 pg/ml, moderado en el rango 100-150 pg/ml y elevado si no alcanzan los 100 pg/ml (Marx et al, 2007).

Densitometría ósea (DXA)

Ya se ha señalado que la densitometría ósea se considera la herramienta de referencia para el diagnóstico de la osteoporosis, por lo que su resultado se incorporó en la ficha médica de los pacientes que habían realizado esta prueba por indicación del médico de familia o del especialista correspondiente.

Índices mandibulares radiológicos (Tomográficos)

A los pacientes (casos y controles) se les realizó una tomografía computerizada con haz de cono (CBTC) bimaxilar mediante el escáner I-CAT® (Imaging Sciences International, Hatfield, PA, EE.UU.). En cuatro pacientes del grupo control la exploración radiológica fue exclusivamente unimaxilar.

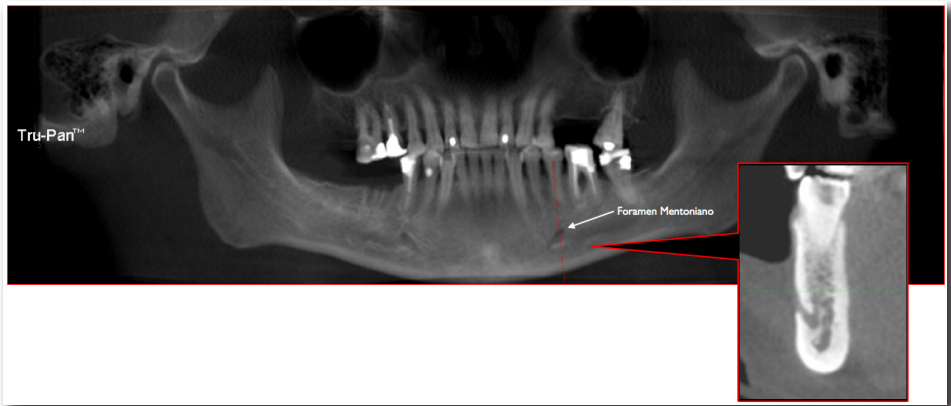
Protocolo de adquisición y tratamiento de las imágenes

Las imágenes se obtuvieron a 120 kV, 5,0 mA y el tamaño del vóxel fue de 0,3 mm, con un tiempo de exposición de 8,9 segundos. La reconstrucción panorámica y de los cortes seccionales se realizó utilizando el software I-CAT VISION® (Imaging Sciences International).

En cada estudio se determinó la Altura de la Cortical Mandibular (ACM) y la Altura desde el reborde mandibular Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM), en base al método propuesto por Wical y Swoope (Wical y Swoope, 1974), inicialmente descrito en radiografías panorámicas y posteriormente modificado por Koh y Kim (Koh y Kim, 2011) para su aplicación mediante CBCT.

La obtención de las imágenes comienza con la localización de los agujeros mentonianos en un corte panorámico obtenido mediante el software TruPan® (Imaging Sciences International) integrado en el *software* I-CAT VISION® (Imaging Sciences International). A partir de la imagen panorámica, se obtuvo un corte seccional de 2 mm en la región del foramen mentoniano (Figura 10).

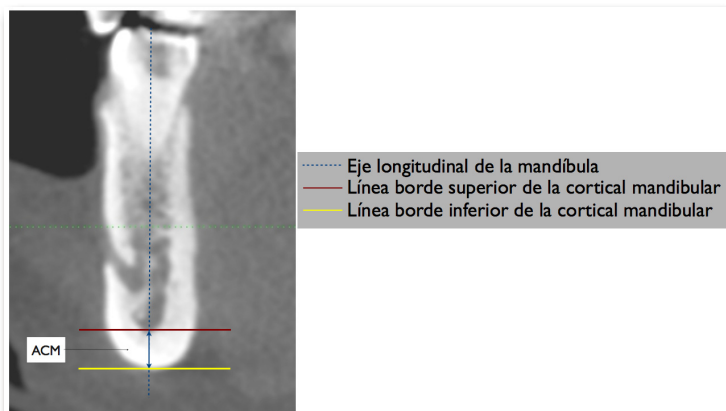
► **Figura 10.** Obtención de las imágenes a partir del corte panorámico obtenido mediante el software TruPan® (Imaging Sciences International)



Altura de la Cortical Mandibular (ACM)

En el corte seccional se localiza el foramen mentoniano y se traza una línea paralela al eje longitudinal de la mandíbula. Se trazan dos líneas perpendiculares a ésta y paralelas entre sí, una que pasa por el borde inferior de la cortical mandibular inferior y otra que pasa por el borde superior de la cortical mandibular inferior. La ACM se define como la distancia entre ambas paralelas (Figura 11).

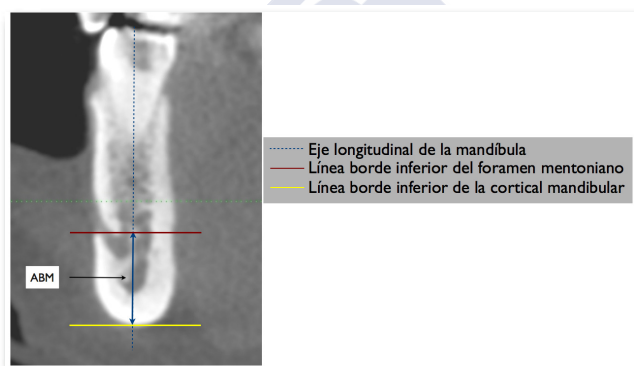
► **Figura 11.** Determinación de la Altura Cortical Mandibular (ACM)



Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM)

En el corte seccional se localiza el foramen mentoniano y se traza una línea paralela al eje longitudinal de la mandíbula. A continuación, se dibujan dos líneas perpendiculares a ésta y paralelas entre sí, una a nivel del borde inferior del foramen mentoniano y otra que pasa por el borde inferior de la cortical mandibular inferior. La ABM se define como la distancia entre estas dos líneas paralelas (Figura 12). La ABM se determinó a la altura del foramen mentoniano izquierdo y del derecho, y también se incluyó la media aritmética de ambas ABM.

► **Figura 12.** Determinación de la Altura desde el Reborde Basal hasta el Agujero Mentoniano (ABM)



Todas las mediciones fueron realizadas por dos observadores. Se calculó el grado de variabilidad inter-observador e intra-observador, según el coeficiente de correlación de Kappa, para cada una de las variables evaluadas.

Evaluación del estado periodontal

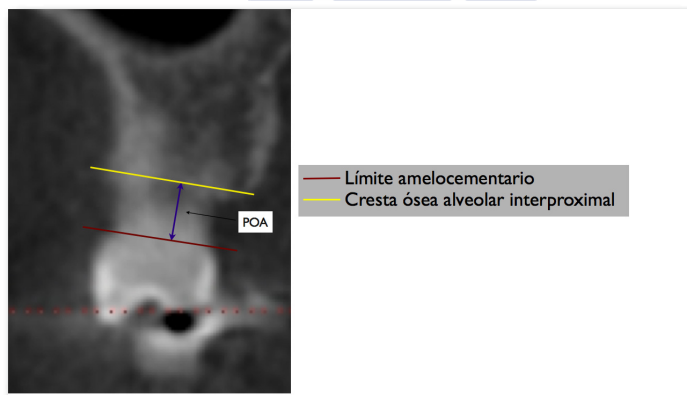
Pérdida Ósea Alveolar (POA)

Para evaluar el estado periodontal se determinó la resorción de la cresta alveolar interproximal o Pérdida Ósea Alveolar (POA). La POA se mide en cortes seccionales del CBCT,

aplicando la metodología propuesta por Wactawski Wende et al (Wactawski Wende et al, 2005). Para ello, en las localizaciones mesial y distal de todos los dientes, se cuantificó la distancia existente desde el límite amelo-cementario y el punto más bajo del reborde alveolar (Figura 13). Cuando se observó un defecto vertical en interproximal, se midió la distancia desde el límite amelo-cementario y la base del defecto.

Posteriormente, se calculó la media de la POA en cada sextante y en cada maxilar, la media de la POA de todos los dientes presentes en boca (POA total), el valor máximo de la POA de cada maxilar (POA máxima) y la media de la POA máxima.

► **Figura 13.** Determinación de la Pérdida Ósea Alveolar (POA)



Análisis estadístico

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el entorno de *software* R, versión 2.12.0 (R Development Core Team, Vienna, Austria). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

La similitud de las edades de los pacientes del grupo de estudio y de los controles se constató mediante el test de Anova. Las correlaciones entre el tiempo de tratamiento con bisfosfonatos y

los valores alcanzados por las variables OST, SCORE, Fracture Index, FRAX[®], FRAX[®] cadera y CTX y DXA de cadera se analizaron mediante un modelo de regresión logística.

En el análisis descriptivo de la Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) y de la Altura Cortical Mandibular (ACM), en el grupo de estudio y en los controles se incluyeron: media \pm desviación estándar, mediana, mínimo, máximo, percentil 25 y percentil 75. Los valores de la ABM y de la ACM del lado derecho, del lado izquierdo y su media, correspondientes a las pacientes del grupo de estudio, se han comparado mediante el test de Anova. Para evaluar la concordancia interobservador e intraobservador, se aplicó el coeficiente de correlación de Kappa. La correlación entre la ABM media, la ACM media y las variables de osteoporosis, se analizaron mediante un modelo de regresión logística. La ABM entre los pacientes del grupo de estudio y los controles, se compararon aplicando el test de Anova, y para el análisis individual de las ABM del lado derecho, del izquierdo y su media, se han empleado los tests de Wilcoxon y Anova.

Tanto en el grupo de estudio como en los controles, una vez efectuada la transformación logarítmica de los datos para obtener normalidad y homocedasticidad, se analizó la Pérdida Ósea Alveolar (POA) por sextantes mediante el test de Anova. También se usó el test de Anova para comparar los valores de la POA del maxilar superior, del maxilar inferior y del conjunto de los maxilares, así como para establecer si existían diferencias significativas entre la máxima POA de los dientes del maxilar superior, de la mandíbula y de los de ambas arcadas. Las correlaciones entre los valores de la POA y las variables de osteoporosis se analizaron mediante un modelo de regresión logística, al igual que las correlaciones entre la POA, la ABM y la ACM. Para comparar los valores de la POA entre el grupo de casos y de los controles, se utilizaron el test t-Student y el de Welch.

Para determinar si existían diferencias significativas entre los pacientes del grupo de estudio y de control en términos de número absoluto de dientes perdidos, se empleó el test t- Student.



4

Resultados



4.1. Análisis descriptivo

4.1.1. Grupo de estudio

El grupo de estudio lo conformaron 46 mujeres post-menopáusicas diagnosticadas de osteoporosis, que recibían tratamiento con bisfosfonatos orales. Su edad media era de $71,2 \pm 8,0$ años (rango = 55-94 años). Sólo una de ellas era fumadora (menos de 10 cigarrillos/día) y 9 pacientes recibían corticoterapia (6 por vía inhalatoria y 3 por vía oral).

Los bisfosfonatos prescritos en la muestra poblacional fueron el ácido ibandrónico (28,3%); seguido del risedronato (26,1%) y del ácido alendrónico combinado con colecalciferol (26,1%), y por último del ácido alendrónico (19,5%). La duración media del tratamiento hasta el momento de la exploración fue de $45,5 \pm 44,5$ meses (rango = 2-192 meses, y el 51,1% de las pacientes recibían la medicación desde hacía menos de 3 años. Una paciente desconocía la duración del tratamiento.

4.1.2. Grupo control

Se seleccionó un grupo de controles (apareados por edad y sexo), constituido por 46 mujeres cuyo rango de edad oscilaba entre los 55 y los 84 años (edad media = $70,2 \pm 7,6$ años). La similitud de las edades de las pacientes del grupo de estudio y de los controles se constató mediante el test de Anova ($p = 0,765$).

4.2. Evaluación del riesgo de osteoporosis

4.2.1. Grupo de estudio

El 41,3% de las pacientes ($n = 19$) refirieron antecedentes de fractura con más de 50 años, destacando las de rodilla ($n = 5$) y de muñeca ($n = 4$) (Tabla 8).

Para evaluar el riesgo de pérdida de masa ósea, se utilizaron las herramientas OST y SCORE. El 26,7% de las pacientes tenían un riesgo bajo de osteoporosis en base a los valores del OST, el 71,1% un riesgo medio y el 2,2% un riesgo elevado, en un caso no se pudo calcular el OST. El SCORE se determinó en 33 pacientes de las 37 mayores de 65 años de la serie, y en 28 casos (84,8%) alcanzó valores mayores o iguales a 6.

Para estimar el riesgo de sufrir una fractura a los 5 años, se empleó el Fracture Index, estimándose que de las 45 pacientes evaluadas, 18 pacientes tenían riesgo de fractura en ese período de tiempo. El FRAX® se calculó en 36 pacientes; asumiendo el rango de actuación para la prescripción de bisfosfonatos establecido en los EE.UU. (3% para cadera y 20% para fracturas mayores), 16 pacientes (44,4%) tenían riesgo de fractura de cadera a los 10 años y de éstas una (2,7%), también presentaba riesgo de fracturas mayores. (Tabla 9).

► **Tabla 8.** Evaluación del riesgo de pérdida de masa ósea en el grupo de estudio

Edad en años 71,2 ± 8,0 (rango = 55-94)	< 65 años 9 (19,6%)		≥ 65 años 37 (80,4%)	
Historia de fracturas	Sí: 4 pacientes (8,7%)	2 = rodilla 1 = pie 1 = pierna	Sí: 15 pacientes (32,6%) Total: 17 fracturas	4 = muñeca 3 = rodilla 2 = tobillo 2 = pie 2 = pierna 1 = costilla 1 = aplastamiento vertebral 1 = rodilla y pie 1 = tobillo y rodilla
	No: 5 pacientes (10,9%)		No: 22 pacientes (47,8%)	
Osteoporosis Self-Assessment Tool Score (OST) (N = 45 pacientes)	Bajo riesgo: 3 pacientes Medio riesgo: 6 pacientes Alto riesgo: 0 pacientes		Bajo riesgo: 9 pacientes Medio riesgo: 26 pacientes Alto riesgo: 1 paciente Desconocido: 1 paciente (datos insuficientes)	
Escala SCORE: Necesidad de DXA con corte ≥ 6 (N = 36 pacientes)	No se calcula en pacientes < 65 años		SCORE ≥ 6 = 28 pacientes SCORE < 6 = 5 pacientes Desconocido: 3 paciente (datos insuficientes)	

► **Tabla 9.** Riesgo de sufrir fracturas a los 5 años (Fracture Index) y a los 10 años (FRAX[®]) en el grupo de estudio

	Riesgo de fracturas: SI	Riesgo de fracturas: NO
FRACTURE INDEX (n = 45 pacientes)	18 pacientes (40%)	27 pacientes (60%)
FRAX[®] (n = 36 pacientes)	1 paciente (2,7%)	35 pacientes (97,3%)
FRAX[®] cadera (n = 36 pacientes)	16 pacientes (43,2%)	20 pacientes (56,8%)

Los niveles de CTX -un indicador indirecto y controvertido del riesgo de padecer osteonecrosis de los maxilares-, se evaluaron en 27 pacientes (58,7%): seis de ellas no tenían ningún riesgo (valores normales de CTX = 300-600pg/ml), once eran de bajo riesgo (CTX \geq 150pg/ml), dos tenían un riesgo moderado (CTX = 101-149pg/ml) y las ocho restantes se consideraron de alto riesgo (CTX \leq 100pg/ml). Si aplicamos una clasificación dicotómica tomando como punto de corte 150pg/ml, 16 pacientes se consideraron de bajo riesgo (CTX \geq 150pg/ml) y las 11 restantes de alto riesgo (CTX < 150pg/ml).

Aunque 17 de las 46 pacientes del grupo de estudio refirieron haber realizado una densitometría ósea (DXA) antes de comenzar el tratamiento, sólo pudimos acceder a los resultados de seis DXA, cinco de cadera y una de columna vertebral; tres confirmaron el diagnóstico de osteoporosis, dos de osteopenia y una resultó normal.

No encontramos ninguna correlación estadísticamente significativa entre el tiempo de tratamiento con bisfosfonatos y los valores alcanzados por las variables OST, FRAX[®], FRAX[®] cadera, CTX y DXA de cadera (Tabla 10).

► **Tabla 10.** Correlación entre las variables de osteoporosis, la edad y la duración del tratamiento con bisfosfonatos en el grupo de estudio

	OST	FRAX [®]	FRAX [®] cadera	CTX	DXA
Edad	-0,309	0,825	0,819	-0,360	-0,674
Tratamiento (meses)	-0,083	0,023	0,036	-0,193	-0,762

4.2.2. Grupo control

Como la selección del grupo control se hizo *a posteriori*, en base al archivo de historias clínicas y TC disponibles en el Servicio de Radiología de la Facultad de Medicina y Odontología, no se dispuso de información sobre los valores del OST, el SCORE, el Fracture Index, el FRAX[®], el CTX ni la DXA de los controles.

4.3. Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) y Altura Cortical Mandibular (ACM)

4.3.1. Grupo de estudio

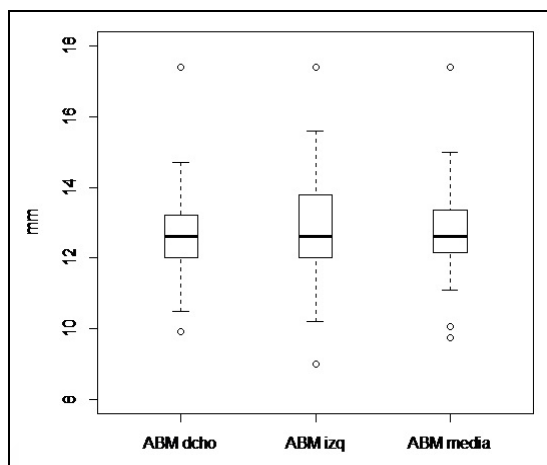
Los valores de las ABM y de las ACM del lado derecho, del lado izquierdo y su media correspondientes a las pacientes del grupo de estudio, se detallan en la tabla 11.

► **Tabla 11.** Análisis descriptivo de la Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) y de la Altura Cortical Mandibular (ACM) en el grupo de estudio

	ABM dcho	ABM izq	ABM media	ACM dcho	ACM izq	ACM media
Casos válidos	45	45	45	45	45	45
Casos perdidos	1	1	1	1	1	1
Media	12,67	12,77	12,72	4,27	4,32	4,30
Mediana	12,60	12,60	12,60	4,20	4,20	4,35
Desviación estándar	1,20	1,47	1,24	0,87	0,85	0,80
Mínimo	9,90	9,00	9,75	2,40	2,70	2,70
Máximo	17,40	17,40	17,40	6,00	6,00	6,00
Percentiles						
P25	12,00	12,00	12,15	3,60	3,90	3,68
P75	13,20	13,80	13,35	4,80	4,96	4,80

Al comparar los valores de la ABM entre sí, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la ABM del lado derecho, del izquierdo y la media de ambas (Test de Anova, $p = 0,988$) (Figura 14).

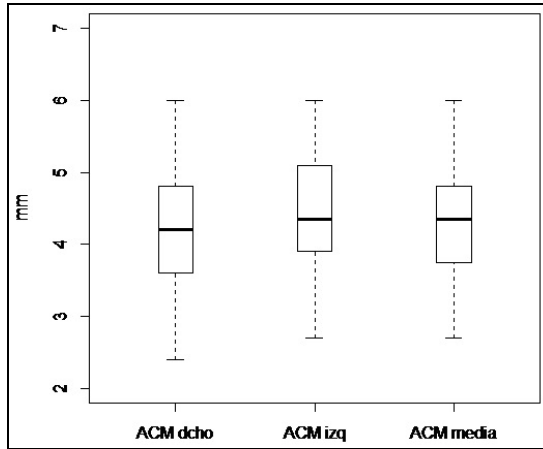
► **Figura 14.** Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) del lado derecho (ABM dcho), del izquierdo (ABM izq) y media de ambas (ABM media) en el grupo de estudio



Tampoco existieron diferencias entre la ACM del lado derecho, del izquierdo y la media de ambas (Test de Anova, $p = 0,929$) (Figura 15). Por esta razón, para analizar la interrelación de las variables ABM y ACM con otras variables -como los indicadores de osteoporosis o la pérdida ósea vertical de la cresta alveolar-, se utilizó el valor medio de cada una de ellas.

La medición de las variables ABM y ACM fue realizada por dos observadores diferentes, tanto en el grupo de los casos como en el de los controles, por lo que se aplicó un coeficiente de concordancia Kappa, que en todos los casos fue $> 0,782$. También se evaluó la concordancia intraobservador que en todos los casos fue $> 0,928$.

► **Figura 15.** Altura Cortical Mandibular (ACM) del lado derecho (ACM dcho), del izquierdo (ACM izq) y media de ambas (ACM media) en el grupo de estudio



No encontramos ninguna correlación estadísticamente significativa entre la ABM media, la ACM media y las variables de osteoporosis, salvo en la duración del tratamiento con bisfosfonatos. En este caso, hubo una correlación inversa estadísticamente significativa entre la Altura Cortical Mandibular (ACM) y los meses de tratamiento ($p = 0,001$) (Tabla 12).

► **Tabla 12.** Correlación de los valores de la Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) y de la Altura Cortical Mandibular (ACM) con las variables de osteoporosis en el grupo de estudio

	OST	FRAX [®]	FRAX [®] cadera	CTX	Duración del tratamiento con bisfosfonatos
Edad	-0,309	0,825	0,819	-0,360	0,153
ABM media	0,336	-0,121	-0,151	0,205	0,028
ACM media	-0,355	0,171	0,093	0,341	-0,556

4.3.2. Grupo control

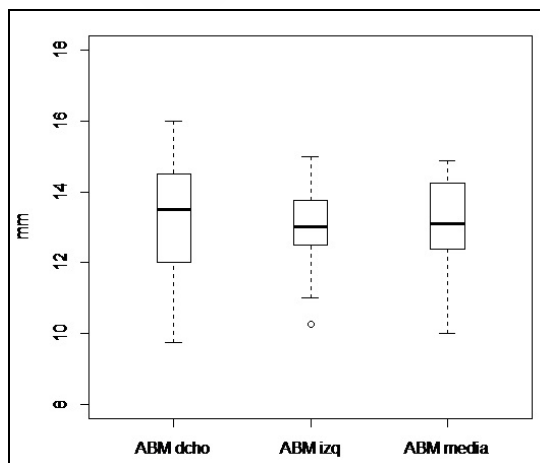
En la tabla 13 se detallan los valores de las ABM y de las ACM del lado derecho, del lado izquierdo y su media, correspondientes a los integrantes del grupo control.

► **Tabla 13.** Análisis descriptivo de la Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) y de la Altura Cortical Mandibular (ACM) en el grupo control

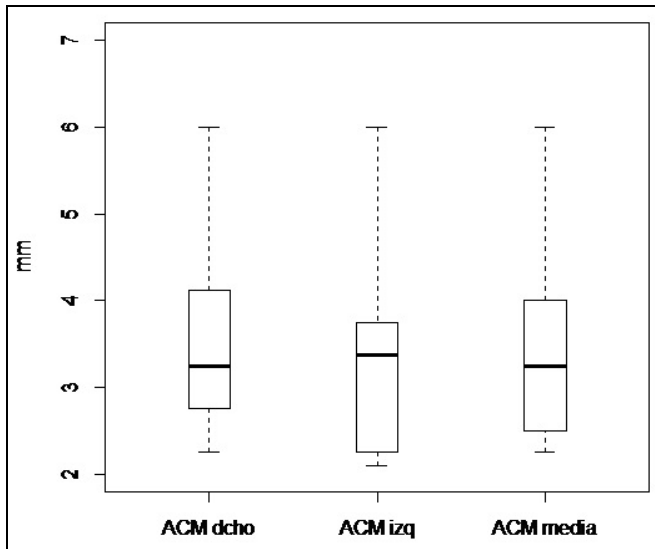
	ABM dcho	ABM izq	ABM media	ACM dcho	ACM izq	ACM media
Casos válidos	46	46	46	46	46	46
Casos perdidos	0	0	0	0	0	0
Media	13,10	13,02	12,72	3,52	3,35	3,42
Mediana	13,25	13,00	12,60	3,13	3,37	3,25
Desviación estándar	1,75	1,09	1,24	1,09	0,97	1,00
Mínimo	9,75	10,25	10,00	2,25	2,10	2,25
Máximo	16,00	15,00	14,87	6,00	6,00	6,00
Percentiles						
P25	12,00	13,00	12,37	2,69	2,25	2,50
P75	15,00	13,75	14,25	4,06	3,75	4,00

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la ABM del lado derecho, del izquierdo y la media de ambas (Test de Anova, $p = 0,663$) (Figura 16). Tampoco existieron diferencias entre la ACM del lado derecho, del izquierdo y su media (Test de Anova, $p = 0,946$) (Figura 17).

► **Figura 16.** Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) del lado derecho (ABM dcho), del izquierdo (ABM izq) y media de ambas (ABM media) en el grupo control



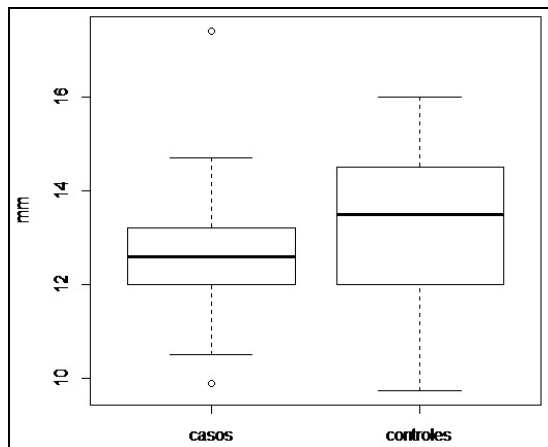
► **Figura 17.** Altura Cortical Mandibular (ACM) del lado derecho (ACM dcho), del izquierdo (ACM izq) y media de ambas (ACM media) en el grupo de control



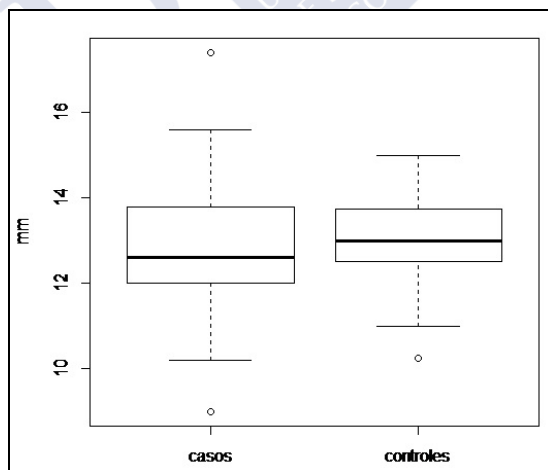
4.3.3. Grupo de estudio *versus* Grupo control

Al comparar la ABM entre los pacientes del grupo de estudio y los controles, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (Test de Anova, $p = 0,765$). Al analizar individualmente las ABM del lado derecho, del izquierdo y su media, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (Test de Wilcoxon, $p = 0,066$; Test de Anova, $p = 0,302$; y Test de Wilcoxon, $p = 0,091$, respectivamente) (Figuras 18, 19 y 20).

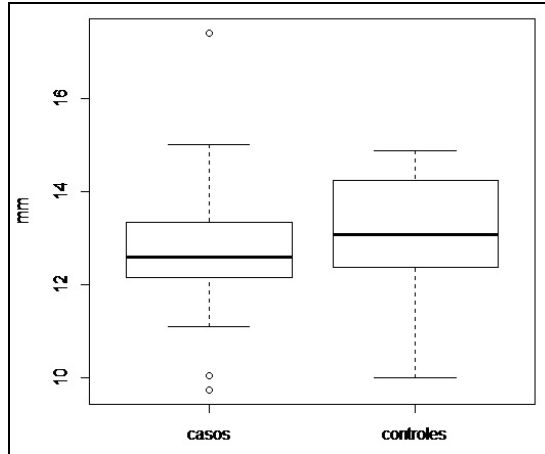
- **Figura 18.** Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) del lado derecho, en el grupo de estudio y en el grupo control



- **Figura 19.** Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) del lado izquierdo en el grupo de estudio y en el grupo control

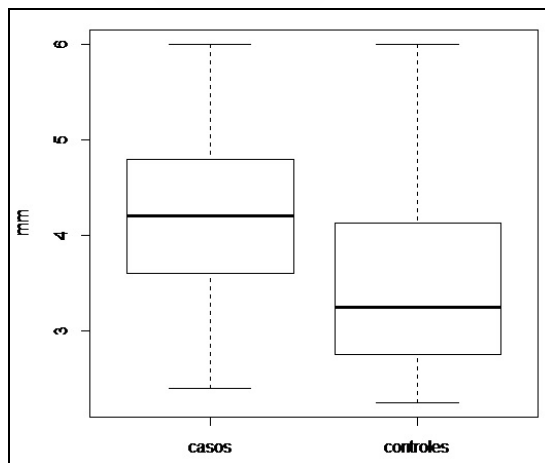


► **Figura 20.** Media de la Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) del lado derecho e izquierdo en el grupo de estudio y en el grupo control

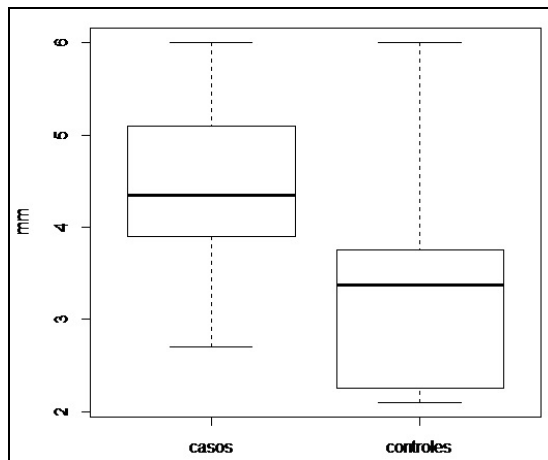


Al comparar en los casos y los controles los valores de la ACM derecha, izquierda y su media mediante el Test de Wilcoxon, observamos que existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$, $< 0,001$ y $< 0,001$, respectivamente) (Figuras 21, 22 y 23).

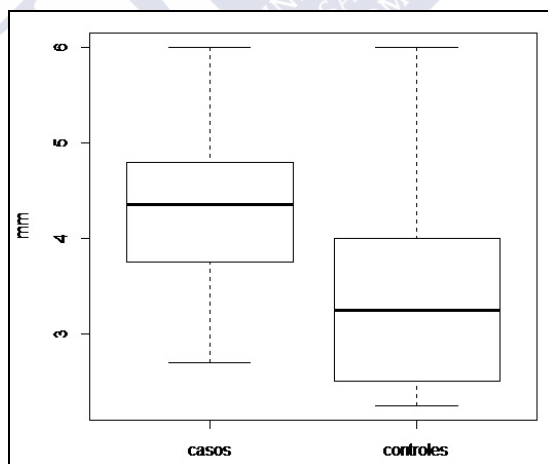
► **Figura 21.** Altura Cortical Mandibular (ACM) del lado derecho en el grupo de estudio y en el grupo control



► **Figura 22.** Altura Cortical Mandibular (ACM) del lado izquierdo en el grupo de estudio y en el grupo control



► **Figura 23.** Media de la Altura Cortical Mandibular (ACM) del lado derecho e izquierdo en el grupo de estudio y en el grupo control



4.4. Pérdida Ósea Alveolar (POA)

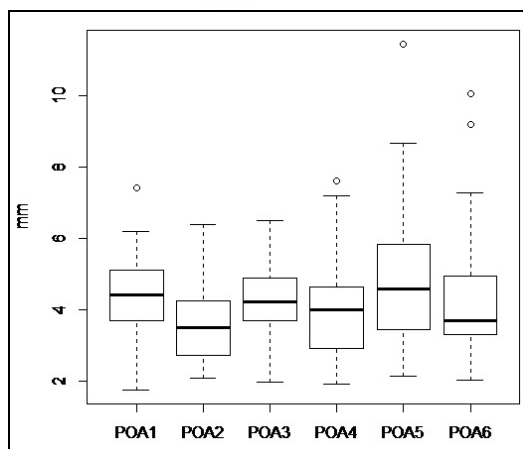
4.4.1. Grupo de estudio

Al analizar la POA por sextantes -después de efectuar la transformación logarítmica de los datos para obtener normalidad y homocedasticidad-, se constató que existían diferencias estadísticamente significativas (Test de Anova, $p = 0,040$), especialmente a expensas de los valores obtenidos en el segundo sextante en relación al primero ($p = 0,030$), al tercero ($p = 0,034$) y al quinto ($p = 0,001$) (Tabla 13). Los valores obtenidos en cada sextante se representan en la figura 24.

► **Tabla 13.** Diferencias dos a dos entre las variables de Pérdida Ósea Alveolar (POA) por sextante en el grupo de estudio (valores de "p")

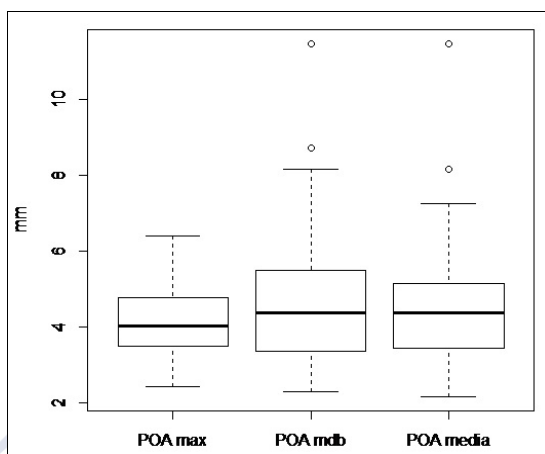
	POA 1 ^{er} sextante	POA 2 ^o sextante	POA 3 ^{er} sextante	POA 4 ^o sextante	POA 5 ^o sextante
POA 1 ^{er} sextante					
POA 2 ^o sextante	0,030				
POA 3 ^{er} sextante	0,946	0,034			
POA 4 ^o sextante	0,294	0,292	0,322		
POA 5 ^o sextante	0,378	0,001	0,337	0,050	
POA 6 ^o sextante	0,746	0,063	0,797	0,458	0,219

► **Figura 24.** Pérdida Ósea Alveolar (POA) por sextantes en el grupo de estudio



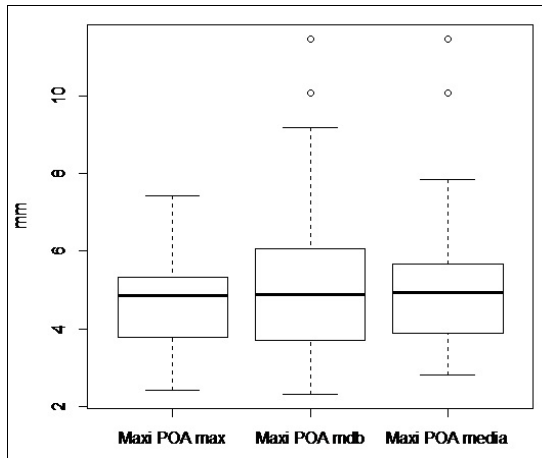
Al comparar los valores de la POA del maxilar superior (POA max), de la POA del maxilar inferior (POA mdb) y de ambos maxilares (POA media), no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Test de Anova, $p = 0,476$) (Figura 25).

- **Figura 25.** Pérdida Ósea Alveolar en el maxilar superior (POA max), en el inferior (POA mdb) y en el conjunto de toda la boca (POA media) en el grupo de estudio



Tampoco hubo diferencias significativas entre la máxima POA de los dientes del maxilar superior (Maxi POA max), de la mandíbula (Maxi POA mdb) y de ambas arcadas (Maxi POA media) (Test de Anova, $p = 0,427$) (Figura 26).

► **Figura 26.** Máxima Pérdida Ósea Alveolar en el maxilar superior (Maxi POA max), en el inferior (Maxi POA mdb) y en el conjunto de toda la boca (Maxi POA media) en el grupo de estudio



Al analizar las correlaciones entre los valores de la POA y las variables de osteoporosis, no encontramos que éstas alcanzaban significación estadística, ni tampoco con relación a la duración del tratamiento con bisfosfonatos. Estos resultados se detallan en la tabla 14.

► **Tabla 14.** Correlación entre los valores de la Pérdida Ósea Alveolar (POA) y las variables de osteoporosis en el grupo de estudio (valores de “p”)

	POA max	POA mdb	POA media	Maxi POA max	Maxi POA mdb	Maxi POA media
Edad	0,429	0,378	0,425	0,370	0,351	0,430
OST	-0,113	-0,108	-0,099	-0,025	-0,114	-0,099
FRAX	0,441	0,502	0,574	0,333	0,438	0,554
FRAX hip	0,344	0,355	0,423	0,244	0,543	0,396
CTX	0,199	0,007	-0,047	0,179	0,026	-0,039
Duración del tratamiento con bisfosfonatos	0,242	0,002	0,048	0,058	0,006	0,049

POA max: POA del maxilar superior; POA mdb: POA mandibular; POA media: POA de ambos maxilares; Maxi POA max: máxima POA de los dientes del maxilar superior; Maxi POA mdb: máxima POA de los dientes mandibulares; Maxi POA media: máxima POA de toda la boca

No observamos ninguna correlación estadísticamente significativa entre la POA y la Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM), ni con respecto a la Altura Cortical Mandibular (ACM) (Tabla 15).

► **Tabla 15.** Correlación entre los valores de la Pérdida Ósea Alveolar (POA), la Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) y la Altura Cortical Mandibular (ACM) en el grupo de estudio (valores de “p”)

	POA max	POA mdb	POA media	Maxi POA max	Maxi POA mdb	Maxi POA media
Edad	0,429	0,378	0,425	0,370	0,351	0,430
ABM media	-0,046	-0,124	-0,129	-0,071	-0,153	-0,133
ACM media	0,137	-0,049	-0,101	0,092	-0,024	-0,098

POA max: POA del maxilar superior; POA mdb: POA mandibular; POA media: POA de ambos maxilares; Maxi POA max: máxima POA de los dientes del maxilar superior; Maxi POA mdb: máxima POA de los dientes mandibulares; Maxi POA media: máxima POA del de toda la boca; ABM: Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano; ACM: Altura Cortical Mandibular

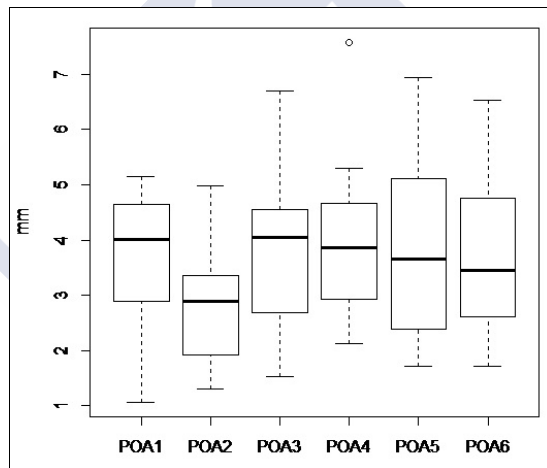
4.4.2. Grupo control

En el grupo de los controles, se realizó la misma transformación logarítmica que en el grupo de los casos, para poder analizar las diferencias dos a dos aplicando el test de Anova. Al analizar la POA por sextantes, se constató que existían diferencias estadísticamente significativas (Test de Anova, $p = 0,003$). En particular, la POA detectada en el segundo sextante, resultó sensiblemente inferior a la de todos los demás sextantes (Tabla 16). Los valores obtenidos en cada sextante se representan en la figura 27.

► **Tabla 16.** Diferencias dos a dos entre las variables de Pérdida Ósea Alveolar (POA) por sextantes en el grupo control (valores de "p")

	POA 1 ^{er} sextante	POA 2 ^o sextante	POA 3 ^{er} sextante	POA 4 ^o sextante	POA 5 ^o sextante
POA 1 ^{er} sextante					
POA 2 ^o sextante	0,037				
POA 3 ^{er} sextante	0,284	0,002			
POA 4 ^o sextante	0,075	<0,001	0,511		
POA 5 ^o sextante	0,252	0,001	0,990	0,496	
POA 6 ^o sextante	0,532	0,008	0,653	0,259	0,627

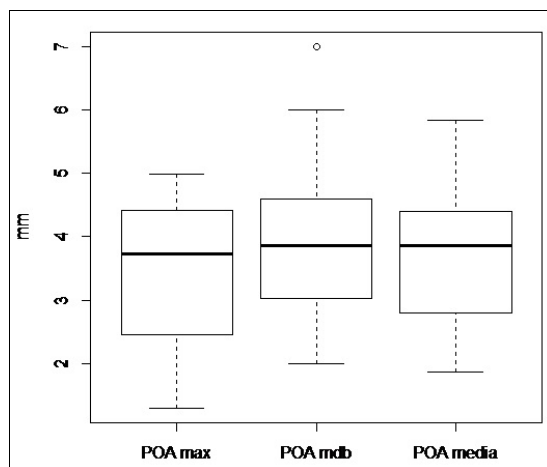
► **Figura 27.** Pérdida Ósea Alveolar (POA) por sextantes en el grupo control



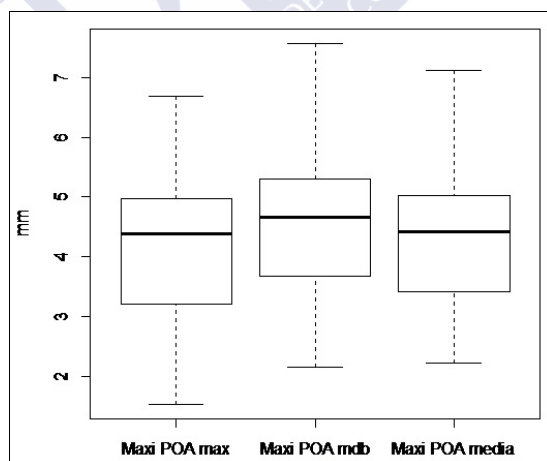
Al comparar los valores de la POA del maxilar superior (POA max), de la POA del maxilar inferior (POA mdb) y de ambos maxilares (POA media), no hallamos diferencias estadísticamente significativas (Test de Anova, $p = 0,171$) (Figura 28).

Tampoco encontramos diferencias significativas entre la máxima POA de los dientes del maxilar superior (Maxi POA max), de los dientes mandibulares (Maxi POA mdb) y de los de ambas arcadas (Maxi POA media) (Test de Anova, $p = 0,540$) (Figura 29).

- **Figura 28.** Pérdida Ósea Alveolar en el maxilar superior (POA max), en el inferior (POA mdb) y en toda la boca (POA media) en el grupo control



- **Figura 29.** Máxima Pérdida Ósea Alveolar en el maxilar superior (Maxi POA max), en el inferior (Maxi POA mdb) y en toda la boca (Maxi POA media) en el grupo control



No hubo ninguna correlación estadísticamente significativa entre la POA y la Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM), pero sí con respecto a la Altura Cortical Mandibular (ACM) (Tabla 17).

► **Tabla 17.** Correlación entre los valores de la Pérdida Ósea Alveolar (POA), la Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) y la Altura Cortical Mandibular (ACM) en el grupo control (valores de "p")

	POA max	POA mdb	POA media
ABM media	0,686	0,357	0,497
ACM media	0,027	0,002	0,009

POA max: POA del maxilar superior; POA mdb: POA mandibular; POA media: POA de ambos maxilares; ABM media: Media de la Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano; ACM media: Media de la Altura Cortical Mandibular

4.4.3. Grupo de estudio *versus* Grupo control

Existieron diferencias estadísticamente significativas en términos de POA entre el grupo de los casos y de los controles, con valores de POA mayores en las pacientes osteoporóticas que en los controles, en los sextantes primero, segundo y quinto (Test t-Student: $p = 0,009$, $p = 0,004$ y $p = 0,019$, respectivamente).

Al analizar la POA max, la POA mdb y la de ambas arcadas, también detectamos diferencias estadísticamente significativas en el grupo de los casos con respecto al de los controles, especialmente a expensas de la POA maxilar (Test t-Student: $p = 0,007$). La media de los valores máximos alcanzados por la POA (Maxi POA media) resultó mayor en el grupo de estudio que en los controles (Test t-Student, $p = 0,038$). Todos estos resultados se detallan en la tabla 18.

► **Tabla 18.** Diferencias entre los valores de la Pérdida Ósea Alveolar (POA) en el grupo de estudio *versus* el grupo control

	Grupo estudio (m±DS)	Grupo control (m±DS)	p-valores	Test
POA 1^{er} sextante	4,30±1,18	3,55±1,24	0,009	t-Student
POA 2^o sextante	3,65±1,13	2,90±1,03	0,004	t-Student
POA 3^{er} sextante	4,28±1,13	3,91±1,57	0,284	t-Student
POA 4^o sextante	4,01±1,43	3,98±1,31	0,926	t-Student
POA 5^o sextante	4,75±1,90	3,88±1,53	0,019	t-Student
POA 6^o sextante	4,31±1,77	3,65±1,26	0,070	Welch
POA max	4,08±0,92	3,46±1,10	0,007	t-Student
POA mdb	4,58±1,82	3,94±1,27	0,055	Welch
POA media	4,47±1,61	3,72±1,11	0,014	Welch
Maxi POA max	4,68±1,14	4,24±1,45	0,123	t-Student
Maxi POA mdb	5,21±1,93	4,57±1,37	0,081	Welch
Maxi POA media	5,11±1,71	4,43±1,27	0,038	t-Student

m±DS: media ± desviación estandar

POA max: POA del maxilar superior; POA mdb: POA mandibular; POA media: POA del conjunto de ambos maxilares; Maxi POA max: máxima POA de los dientes del maxilar superior; Maxi POA mdb: máxima POA de los dientes mandibulares; Maxi POA media: máxima POA de toda la boca

Considerando las ausencias dentarias como una expresión clínica de periodontitis severa y consecuentemente de POA, se registró la distribución de dientes ausentes (Tabla 19). Todas las pacientes del grupo de estudio habían perdido un mínimo de 3 dientes y 11 de ellas más de 22 dientes, mientras que en el grupo control ninguna paciente tenía más de 21 ausencias. La media de diente perdidos en el grupo de estudio fue de 16,17±7,41 y en el grupo control fue de 12,52±4,00. Aplicando el test t- Student, encontramos que existían diferencias estadísticamente significativas en el número absoluto de dientes perdidos entre el grupo de estudio y los controles (p = 0,006).

► **Tabla 19.** Distribución de dientes ausentes en el grupo de estudio (n=46) y en los controles (n=42)

Número absoluto de dientes ausentes	Pacientes del grupo de estudio (%)	Pacientes del grupo control (%)
1	-	-
2	-	-
3	1 (2,2)	-
4	-	-
5	2 (4,3)	-
6	-	2 (4,3)
7	-	-
8	5 (10,9)	3 (6,5)
9	3 (6,5)	7 (15,2)
10	-	8 (17,3)
11	1 (2,2)	-
12	1 (2,2)	-
13	4 (8,7)	4 (8,7)
14	7 (15,2)	5 (10,9)
15	3 (6,5)	4 (8,7)
16	1 (2,2)	-
17	1 (2,2)	6 (13,0)
18	1 (2,2)	-
19	3 (6,5)	-
20	-	-
21	2 (4,3)	3 (6,5)
22	-	-
23	2 (4,3)	-
24	2 (4,3)	-
25	-	-
26	-	-
27	2 (4,3)	-
28	2 (4,3)	-
29	1 (2,2)	-
30	-	-
31	1 (2,2)	-
32	1 (2,2)	-



5

Discusión



5.1. Evaluación del riesgo de osteoporosis

La determinación de la densidad mineral ósea (DMO) en todos los pacientes de riesgo de osteoporosis es inviable en muchos países, en los que la densitometría ósea (DXA) no es fácilmente asequible. En consecuencia, se han diseñado diversas herramientas de decisión clínica, basadas fundamentalmente en cuestionarios sencillos relacionados con los factores de riesgo de osteoporosis, para identificar a las mujeres con valores bajos de DMO y que deberían ser referidas para la realización de una DXA.

Estimación del riesgo de osteoporosis de cálculo sencillo (SCORE)

En la presente muestra, para evaluar el riesgo de baja masa ósea empleamos el SCORE (*Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation*) y el OST (*Osteoporosis Self-Assessment Tool*). En estudios previos, se ha constatado que ambas herramientas son útiles para identificar a las mujeres postmenopáusicas con DMO reducida no diagnosticadas previamente (McLeod y Johnson, 2010). El SCORE es un índice de origen norteamericano y fue una de las primeras herramientas que se elaboró y validó para identificar a mujeres asintomáticas con osteoporosis; su sensibilidad se ha estimado en el 91% y su especificidad en el 40%, aunque esta última disminuye en poblaciones de mayor edad (Gómez Navarro, 2010b). En nuestra serie, 28 pacientes obtuvieron 6 o más puntos en la valoración del SCORE y, por lo tanto, se consideraron susceptibles de realizar una DXA. En ninguna de las nueve pacientes menores de 65 años se alcanzó la puntuación necesaria para solicitar una DXA; si bien este resultado confirma que el SCORE no es aplicable en esa franja de edad, dos de ellas se habían sometido a una DXA de fémur -que resultó sugestiva de sendos diagnósticos de osteoporosis y osteopenia-, y una tercera, a una DXA vertebral -que resultó diagnóstica de osteopenia-.

Herramienta de autoevaluación de la osteoporosis (OST)

En nuestro país, en una serie de 665 mujeres postmenopáusicas con una edad media de 54,2 \pm 5,4 años, se aplicaron 4 escalas diferentes (OST, OSIRIS, ORAI y *Body Weight Criterion*) para seleccionar a pacientes con baja masa ósea. Según el OST, la realización de una DXA estaría indicada en el 46% de las pacientes, aumentando la sensibilidad con la edad, hasta el 69,2% (Jódar Gimeno, 2010). Richy et al (Richy et al, 2004) compararon diferentes herramientas para determinar la masa ósea (OST, OSIRIS, SCORE y ORAI) con una DXA de fémur y otra vertebral en una población de mujeres caucásicas postmenopáusicas mayores de 45 años. En esta muestra, en base a los valores del OST, el 42% de las participantes se consideró de bajo riesgo, el 47% de riesgo moderado y el 11% restante de alto riesgo. Aplicando un punto de corte < 2 para recomendar la realización de una DXA, la sensibilidad de esta herramienta para detectar a las pacientes con $DMO \leq -2,5$ fluctuó entre el 85% en la columna lumbar y el 97% en la cadera, mientras que la especificidad fue del 34% en la cadera y del 37% en la epífisis femoral y la columna lumbar. Los autores de este trabajo concluyeron que el OST tenía mayor sensibilidad y algo menos de especificidad que los demás índices aplicados, y que se corroboraba su eficacia para identificar a mujeres de alto riesgo de osteoporosis susceptibles de someterse a una DXA, como ya se había demostrado previamente en estudios realizados en varios países asiáticos, en EE.UU. y en Holanda (Richy et al, 2004).

Índice de Fractura (Fracture Index) y Herramienta de Evaluación del Riesgo de Fractura (FRAX)

El Fracture Index (FI) que, como se ha comentado, evalúa el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera a los 5 años, ya ha sido validado en Europa (Jódar Gimeno, 2010). El punto de corte es ≥ 6 o ≥ 4 cuando lo DMO es desconocida (Jódar Gimeno, 2009; Jódar Gimeno, 2010; Gómez Navarro, 2010b). En el presente estudio había 18 pacientes (40%) con un FI mayor o igual a 4, lo que indica que deberían referirse a un especialista para efectuar un análisis clínico

más completo, especialmente si se trata de pacientes que no reciben tratamiento con bisfosfonatos orales (Black et al, 2001).

Todas estas herramientas que hemos citado no han sido aceptadas universalmente y, en consecuencia, no existe una posición unánime sobre la evaluación del riesgo y las acciones posteriores. Ante esta perspectiva, la OMS encargó al grupo del Profesor Kanis la elaboración de la herramienta FRAX[®] (*Fracture Risk Assessment Tool*), que determina el riesgo absoluto de fractura (Kanis et al, 2008; Gómez Navarro, 2010b). El riesgo absoluto de fractura del paciente aporta más información sobre futuras fracturas, y se considera un concepto más comprensible para los pacientes y los clínicos que otras medidas como el T-score, los gradientes de riesgo o el riesgo relativo (Jódar Gimeno, 2010).

En el presente estudio, se calculó el FRAX[®] en 36 pacientes, aplicando los valores de corte aprobados en EE.UU.; en 16 de ellos (43,2%) se constató que existía riesgo de fractura de cadera, aunque sólo en una paciente había riesgo de fracturas mayores. Recientemente, Olmo Fernández-Delgado (Olmo Fernández-Delgado, 2012) publicó una serie de 90 pacientes, de las que 39 recibían terapia antirresortiva/osteoformadora en la que, en función de los valores del FRAX[®], 15 pacientes (16,6%) tenían un elevado riesgo de fracturas de cadera y de fracturas mayores (valores de corte del 3% para la cadera y 10% para las fracturas mayores). Asimismo, si el criterio de prescripción del tratamiento de osteoporosis se hubiese basado en la herramienta del FRAX[®], sólo un 23% de las pacientes tendrían que haber iniciado la terapia. Los valores medios del riesgo absoluto de fractura de nuestra serie resultaron similares a los obtenidos por otros autores (Gómez Navarro, 2010a); bien es cierto, que en este artículo el número de pacientes era mayor (76 mujeres) y su rango de edad estaba comprendido entre los 40 y los 90 años. Algunos autores no recomiendan esta herramienta en los pacientes que están siendo tratados con antirresortivos, como en el presente trabajo, puesto que el riesgo de fractura disminuye, sin que exista modificación de la DMO (Gómez Navarro, 2010a; Gómez Navarro, 2010b). Además, en

España no existe una cifra de corte consensuada para la intervención terapéutica (Olmo Fernández-Delgado, 2012).

Sastre García et al (Sastre García et al, 2012) valoraron el grado de concordancia de las escalas FI y FRAX[®] en un municipio rural de Talavera de la Reina, conformando un grupo de estudio con 84 mujeres postmenopáusicas (media de edad de 72,4 años), de las que 28 recibían tratamiento para la osteoporosis. Se detectó riesgo de fractura en el 40,4% de las participantes según el FI y en el 53,5% según los valores del FRAX[®], mientras que entre las pacientes ya tratadas los porcentajes fueron del 46,4% y del 53,5%, respectivamente. En nuestra serie, los valores alcanzados fueron del 40% para el FI y del 43,2% para el FRAX[®]; estas diferencias podrían deberse a que el FI se validó en 45 de las 46 pacientes, mientras que la recogida de datos del FRAX[®] sólo se completó en 36. Compartimos la opinión de estos autores (Sastre García et al, 2012) en que no existe concordancia absoluta entre el FI y el FRAX[®], cuando se evalúan el tratamiento para la osteoporosis en pacientes postmenopáusicas y el riesgo real de fractura.

Densitometría ósea (DXA)

La determinación de la DMO de forma aislada sólo proporciona información parcial sobre el riesgo de fractura, un evento de demostrada etiología multifactorial, ya que la pérdida de DMO entre los 50 y los 90 años predice un riesgo relativo de 4 para la fractura de cadera, mientras que la incidencia real de ésta aumenta unas 30 veces en este período. Así, a los 50 años, un 5% de las mujeres tienen osteoporosis, y el 20% de ellas sufrirá una fractura en los 10 años siguientes (escaso valor predictivo). La sensibilidad es baja, pues más del 95% de las fracturas por fragilidad aparecen en mujeres sin criterios densitométricos de osteoporosis. Si a ello se añade su importante coste, se justifica que algunos autores hayan señalado que la DXA no se puede emplear como herramienta de cribado poblacional en mujeres con menopausia reciente (Jódar

Gimeno, 2009; Jódar Gimeno, 2010). En el presente estudio, sólo 17 pacientes se habían sometido a una DXA, posiblemente por el elevado coste de la prueba.

Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo 1 (CTX)

La determinación del CTX en sangre representa un biomarcador de la resorción ósea, relacionado con la pérdida de la DMO en algunas zonas del esqueleto, especialmente sensible en mujeres de mayor edad (Lenora et al, 2007). Los niveles de este marcador de remodelado óseo disminuyen con el tratamiento antirresortivo, por lo que se ha sugerido su utilidad para demostrar la eficacia de los bisfosfonatos (Rosen et al, 2000) y motivar a los pacientes para continuar con la medicación (Bergman et al, 2009). Se estima que el tratamiento con bisfosfonatos, a los 3 meses de iniciar su administración, reduce los niveles de CTX en sangre entre un 50 y un 70% (Baim y Miller, 2009).

El interés del CTX desde el punto de vista odontológico radica en que autores como Marx et al (Marx et al, 2007) defienden que es un indicador de riesgo de osteonecrosis de los maxilares. Aplicando el punto de corte propuesto de 150 pg/ml, 16 pacientes de la presente serie se consideraron de bajo riesgo y 11 de alto riesgo (en las 19 restantes no se efectuó la determinación). Sin embargo, otros autores han censurado la utilidad tanto del CTX como de otros biomarcadores de remodelado óseo, para evaluar el riesgo de osteonecrosis de los maxilares secundaria a exodoncias en pacientes tratados con bisfosfonatos orales, ya que no encontraron ninguna evidencia de la eficacia de esta determinación en la rutina diaria (American Society for Bone and Mineral Research Task Force on Osteonecrosis of the Jaw, 2008; Don-Wauchope y Cole, 2009; Patel et al, 2011). Además, los valores del CTX sérico considerados como de alto riesgo, quedan incluidos dentro del rango de referencia para mujeres premenopáusicas. El denominado coeficiente de variación, que integra la variabilidad analítica y biológica, se debe tener en cuenta para interpretar los valores del CTX, ya que en este caso es

elevado. Por otra parte, existen diferentes instrumentos comercializados que proporcionan resultados dispares, por lo que se deben de establecer protocolos de laboratorio estandarizados. Finalmente, no existen estudios controlados que avalen el uso del CTX como marcador predictivo de la osteonecrosis de los maxilares, es decir, que se desconoce su verdadera sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo (Baim y Miller, 2009; Sosa Henríquez et al, 2009).

Indicación del tratamiento con bisfosfonatos orales

En general, se acepta que los beneficios derivados de la terapia con bisfosfonatos orales son mayores que el riesgo relativamente pequeño de desarrollar una osteonecrosis maxilar. A pesar de que todos las pacientes de la presente serie recibían bisfosfonatos orales, la mayoría no cumplían criterios para iniciar el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Recientemente se ha demostrado que el establecimiento de protocolos para el tratamiento de las mujeres postmenopáusicas ayuda a tomar decisiones en los dos aspectos más controvertidos de la osteoporosis: a quién evaluar mediante DXA y en qué pacientes se debe instaurar tratamiento farmacológico (Cardona et al, 2009). En consecuencia, la adhesión a normas estandarizadas para la prescripción de bisfosfonatos orales en mujeres postmenopáusicas puede contribuir a mejorar el manejo de la osteoporosis y a reducir la prevalencia de osteonecrosis maxilar secundaria a procedimientos odontológicos.

5.2. Índices mandibulares radiológicos

En el grupo de estudio del presente trabajo no se confirmó ninguna relación estadísticamente significativa de la Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano (ABM) ni de la Altura Cortical Mandibular (ACM) con las variables de osteoporosis (OST, FRAX[®], FRAX[®] cadera y CTX).

Índices mandibulares y variables de osteoporosis

Karayianni et al (Karayianni et al, 2007), en un estudio en el que participaron 653 mujeres, describieron una relación significativa entre la baja masa ósea -evaluada mediante la escala OSIRIS (*Osteoporosis Index of Risk*)- y la anchura cortical mandibular (*Mandibular Cortical Widght*) -en el presente trabajo ACM-. Los valores de la ACM determinados en una radiografía panorámica oral convencional, mantenían una modesta correlación con la DXA de cadera y lumbar. Al establecer como punto de corte sugestivo de osteoporosis una ACM de 3 mm, constataron que esta prueba tenía una sensibilidad moderada y una alta especificidad, aunque ésta variaba con el observador. Sin embargo, los autores de este estudio defienden que la herramienta OSIRIS tiene una mayor validez diagnóstica que la ACM, por lo que no recomiendan su aplicación si el paciente no tiene una ortopantomografía previa, argumentando que representa un gasto inútil y una exposición innecesaria a los rayos X.

Taguchi et al (Taguchi et al, 2008) encontraron una relación estadísticamente significativa entre la fosfatasa alcalina en sangre (marcador de osteogénesis) y el CTX en orina (marcador de resorción ósea), con la erosión de la cortical mandibular evaluada mediante el índice de Klemetti (Klemetti et al, 1994). Sin embargo, no se constató ninguna correlación entre estos marcadores y la versión japonesa del OST, denominada FOSTA (*Female Osteoporosis Self-assessment Tool for Asia*). En definitiva, estos autores sugirieron que el método de Klemetti constituía una

herramienta útil para identificar a mujeres postmenopaúsicas con baja DMO y un aumento de los biomarcadores de remodelado óseo. Otros investigadores como Vlasidis et al (Vlasidis et al, 2008), también encontraron una relación estadísticamente significativa entre la ACM y la concentración de fosfatasa alcalina en sangre. Además, observaron que la ACM, el número de dientes perdidos y la fosfatasa alcalina, tenían un valor predictivo relevante de erosión moderada o severa de la cortical mandibular, por lo que recomendaron tanto los marcadores bioquímicos de remodelado óseo como la ortopantomografía, para predecir la pérdida ósea de forma individualizada.

En nuestro trabajo, no pudimos analizar la relación entre la DXA y las mediciones anatómicas mandibulares, ABM y ACM, debido al escaso número de registros disponibles. Sin embargo, otros autores describieron una correlación entre la altura cortical mandibular bajo el foramen mentoniano y la DXA, sugiriendo que podría representar una herramienta de cribado de osteoporosis postmenopáusica (Yasar y Akgünlü, 2006; Taguchi et al, 2007b; Vlasidis et al, 2008; Ishii et al, 2007; Miliuniene et al, 2008; Marandi et al, 2010; Leite et al, 2010; Khojastehpour et al, 2011; Passos et al, 2012).

Valores de los índices mandibulares en mujeres osteoporóticas

Devlin et al (Devlin et al, 2007) señalaron que el valor normal de la ACM era igual o mayor a 3 mm, mientras que White (White, 2005) estableció como punto de corte un valor de 4 mm. Un hallazgo relevante del presente estudio fue que la ACM resultó significativamente mayor en las mujeres osteoporóticas que en el grupo control, mientras que la ABM fue similar en ambos colectivos. Devlin y Horner (Devlin y Horner, 2002) señalaron que la ACM en mujeres con DMO baja era de 3,96 mm y Taguchi et al (Taguchi et al 2007a) de 3,75 mm. En nuestra muestra, la ACM media de los controles fue de 3,42, mientras que en las pacientes del grupo de estudio aumentó hasta 4,30.

Otros autores encontraron valores de la ACM sensiblemente superiores, con una media de 4,48 mm en mujeres con osteoporosis y de 5,04 en las que mantenían una densidad ósea acorde a su edad, aunque estudiaron un rango etario muy amplio, entre 55 y 94 años (Yasar y Akgünlü, 2006). Estos resultados fueron similares a los obtenidos por otros autores como Marandi et al (Marandi et al, 2010), que evaluaron el grosor de la cortical mandibular en 67 mujeres (rango de edad: 36-92 años), a las que realizaron una DXA de fémur y otra de la región lumbar. En este trabajo se diagnosticaron 32 pacientes con osteopenia en la epífisis del fémur, 33 pacientes con osteopenia en la región lumbar, 2 con osteoporosis femoral y 9 con osteoporosis lumbar. Los valores medios de la ACM fueron 4,8, 5,13, 4,72 y 4,32 mm, respectivamente y en el grupo con DMO normal, la media de la ACM fue de 5,37 mm para la región femoral y de 5,30 mm para la región lumbar.

Nuestros resultados coinciden con los publicados recientemente por Khojastehpour et al (Khojastehpour et al, 2011) en una serie de pacientes tratadas con bisfosfonatos, en las que se evaluó el grosor y el grado de erosión de la cortical mandibular en la región mentoniana. Un valor umbral de la ACM de 4,29 mm, fue el que proporcionó mayor sensibilidad (81,4%) y especificidad (58,3%) para identificar a las pacientes con valor de T-score inferior a 1 en la zona lumbar y femoral.

Determinación de los índices mandibulares mediante CBCT

Una de las principales limitaciones que encontramos para poder comparar nuestros resultados con los de otros estudios previos, es que nosotros calculamos la ACM y la ABM sobre cortes seccionales obtenidos mediante CBCT, en contraste con las técnicas radiológicas bidimensionales convencionales (habitualmente radiografías panorámicas), utilizadas por la mayoría de los autores.

En 2011, Koh y Kim (Koh y Kim, 2011) fueron probablemente los primeros que evaluaron la utilidad de los índices mandibulares mediante CBCT para establecer el diagnóstico de sospecha de

la osteoporosis postmenopáusica. Estos autores aplicaron distintos índices -que denominaron índices tomográficos mandibulares- y los relacionaron con la DMO vertebral y femoral. Aunque la ACM fue menor en mujeres con baja DMO ($2,23 \pm 0,85$) que en las que tenían una DMO normal ($3,22 \pm 0,85$), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Índices mandibulares y bisfosfonatos orales

Recientemente, Torres et al (Torres et al, 2012) evaluaron el grosor de la cortical mandibular utilizando el CBCT en pacientes tratados con bisfosfonatos que habían desarrollado una osteonecrosis de los maxilares, y compararon los resultados con un grupo control apareado por edad y sexo. La ACM fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con osteonecrosis, utilizando tres técnicas de medición diferentes. Los autores sugirieron que el aumento del grosor de la cortical mandibular podría utilizarse para detectar cambios precoces relacionados con el tratamiento con bisfosfonatos por vía oral y predecir el riesgo de aparición de osteonecrosis maxilares.

Nuestros resultados indican que en las mujeres a tratamiento con bisfosfonatos orales, la altura de la cortical basal mandibular es mayor que en el grupo control; lo cual permite especular que estos fármacos inhiben la remodelación endo- e intracortical y, a su vez, aumentan el grosor de la cortical mandibular, al igual que ocurre en otras localizaciones del esqueleto.

5.3. Pérdida Ósea Alveolar (POA)

Enfermedad periodontal y osteoporosis

La osteoporosis y la periodontitis son enfermedades silentes que comparten varios factores de riesgo comunes como el tabaco, el déficit nutricional, la edad avanzada, el tratamiento con glucocorticoides o los desórdenes inmunológicos (Martínez Maestre et al, 2010). En su patogenia tiene un papel primordial la activación de los osteoclastos, responsables del proceso de resorción

ósea. En la periodontitis, mastocitos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, liberan interleuquinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) y otros mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral-alfa, que participan en la destrucción de los tejidos de soporte del diente. Se ha demostrado que los niveles séricos de IL-1 están especialmente elevados en los pacientes con osteoporosis, y que la IL-6 es la citoquina más importante para el reclutamiento de los osteoclastos en el proceso de remodelado óseo anormal que sufren las mujeres postmenopáusicas (Palomo et al, 2006; Kim y Amar, 2006; Palomo et al, 2007).

Martínez Maestre et al (Martínez Maestre et al, 2010) realizaron una revisión sistemática acerca de la relación existente entre osteoporosis y enfermedad periodontal, incluyendo artículos publicados entre 1966 y 2009. De los 35 artículos seleccionados, existía una mayor correlación entre osteoporosis y periodontitis en los que se basaban en hallazgos radiográficos (dieciocho sostenían una correlación positiva y tres negativa), que en los que fundamentaban su metodología en exámenes clínicos periodontales, seis estudios encontraron una correlación positiva y en cinco negativa. Para explicar esta discrepancia de resultados podríamos recurrir a los hallazgos de Pilgram et al (Pilgram et al, 1999) tras dos años de seguimiento a 85 mujeres postmenopáusicas con terapia de sustitución hormonal. A las pacientes se les realizaron revisiones periódicas en las que se midió la profundidad de bolsa y la recesión gingival, y les efectuaron una serie de radiografías periapicales para determinar la altura ósea alveolar. En este estudio sólo encontraron una leve correlación entre los cambios de la altura ósea alveolar y los del nivel de inserción gingival, sugiriendo que los cambios óseos y los del tejido de soporte del diente, muy probablemente, son cambios separados en el tiempo y mantienen entre sí una relación débil y compleja.

Pérdida ósea alveolar y variables de osteoporosis

En nuestro trabajo, no observamos ningún tipo de correlación entre los valores de la POA y las variables de osteoporosis. Famili et al (Famili et al, 2005) publicaron un estudio de seguimiento durante 2 años en 398 mujeres (edad media = 75,5 años), a las que realizaron una DXA (de cadera, cuello del fémur, trocánter y región intertrocantérica) al comienzo del estudio y a su finalización, así como un registro exhaustivo del estado periodontal (presencia de cálculo, sangrado al sondaje, profundidad de bolsa y pérdida de inserción). Coincidiendo con nuestros resultados, estos autores no encontraron ninguna asociación entre la DMO y las variables de enfermedad periodontal, argumentando que sus hallazgos podían justificarse en base a la avanzada edad del grupo de estudio y a que se desconocía la causa del elevado número de dientes perdidos. Estos resultados coinciden con los publicados recientemente por Sultan y Rao (Sultan y Rao, 2011), que no encontraron una correlación estadísticamente significativa entre la pérdida de hueso alveolar y la DMO -estimada mediante una radiografía de muñeca-; y al realizar un análisis de regresión, la edad, el Índice de Masa Corporal y los años transcurridos desde el inicio de la menopausia, condicionaron los valores de la DMO.

Por el contrario, Tezal et al (Tezal et al, 2000), en un colectivo de estudio de 70 mujeres caucásicas postmenopáusicas, encontraron que la DMO esquelética -determinada en el fémur y la región lumbar- se relacionaba con la pérdida ósea alveolar interproximal, pero no con la pérdida de inserción clínica. Recientemente, Pepelassi et al (Pepelassi et al, 2011) observaron que las pacientes con osteoporosis presentaban una mayor pérdida de inserción clínica y una mayor recesión gingival que aquellas que tenían una DMO normal. Los valores de la pérdida de inserción clínica no diferían entre las mujeres con osteopenia y con DMO normal, por lo que sugirieron que el diagnóstico precoz de la osteoporosis podría reducir el impacto negativo de esta enfermedad sobre los tejidos periodontales.

Gomes-Filho et al (Gomes-Filho et al, 2007) relacionaron la osteoporosis y el estado socioeconómico con la enfermedad periodontal. En este sentido, en un estudio en 400 mujeres potmenopáusicas jordanas, se constató que el 44,5% tenían periodontitis (dos o más localizaciones interproximales con bolsas periodontales \geq a 5mm, pérdida ósea radiográfica y \geq 6mm de pérdida de inserción clínica). Si bien la prevalencia de enfermedad periodontal entre las mujeres con osteoporosis (54,4%) fue significativamente más elevada que en las que tenían osteopenia o una DMO normal (34,9%); en el análisis multivariante, la edad (superior a 60 años), los años de escolarización, el nivel de ingresos y la DMO esquelética, se asociaron con una pérdida severa de altura ósea alveolar (Al Habashneh et al, 2010).

Renvert et al (Renvert et al, 2011) analizaron la existencia de enfermedad periodontal en una población de 778 adultos escandinavos (53% de mujeres); clasificados en osteoporóticos mediante una ecografía de calcáneo (punto de corte del T-Score fue \leq -2,5) y no-osteoporóticos. Estos autores confirmaron que existía una asociación entre la osteoporosis y la periodontitis, pero sólo en el grupo de las mujeres. Martínez Maestre et al (Martínez Maestre et al, 2013) no encontraron ninguna relación estadísticamente significativa al comparar los parámetros periodontales, incluyendo la pérdida de inserción clínica, la profundidad de bolsa periodontal y el sangrado al sondaje, entre mujeres con y sin antecedentes de fracturas osteoporóticas.

Recientemente, Gomes-Filho et al (Gomes-Filho et al, 2013) publicaron un estudio en el que participaron 48 mujeres, 16 con periodontitis y 32 sin periodontitis, que se sometieron a una revisión periodontal basal (profundidad de bolsa, recesión gingival y pérdida clínica de inserción), y a revisiones de seguimiento al mes y a los 3 meses del tratamiento. A las pacientes diagnosticadas de periodontitis se les realizó raspado y alisado en 4 sesiones, y a las que tenían el peridonto sano, una profilaxis dental (tartrectomía). La recurrencia de la periodontitis fue del 50%, correspondiendo el 37,5% de los casos a pacientes con osteoporosis y el 12,5% restante, a mujeres no osteoporóticas. Los autores del trabajo concluyeron que la osteoporosis podría influir en la respuesta al tratamiento periodontal no quirúrgico.

Pérdida ósea alveolar e índices mandibulares radiológicos

Nosotros no observamos ninguna correlación estadísticamente significativa entre la POA y los indicadores radiológicos morfométricos mandibulares (ABM y ACM). En este sentido, Persson et al (Persson et al, 2002) realizaron un estudio multiétnico en el que participaron 1084 personas (rango de edad entre los 60 y los 75 años), a las que se realizó una historia clínica (antecedentes de osteoporosis referidos por el paciente) y una ortopantomografía, para determinar el Índice de Klemetti (Klemetti et al, 1994). Al analizar los resultados, en el grupo de las mujeres se constató una importante asociación entre la osteoporosis referida y la evidencia radiográfica de periodontitis. También, encontraron una correlación estadísticamente significativamente entre la pérdida ósea alveolar horizontal y los valores patológicos del índice cortical mandibular (valor mayor de 1). Por otro lado, las mujeres chinas tenían una elevada prevalencia de periodontitis en relación a las caucásicas, y referían con mayor frecuencia antecedentes de osteoporosis que las caucásicas y las afroamericanas.

Determinación de la pérdida ósea alveolar mediante CBCT

Una de las características del presente estudio es que la POA se calculó a partir de imágenes seccionales con CBCT, en contraste con las técnicas radiológicas bidimensionales convencionales utilizadas en la mayoría de los estudios publicados previamente; lo que podría limitar la fiabilidad de nuestros resultados al compararlos con los de otros investigadores. Otra limitación relevante en el presente estudio es la ausencia de la evaluación de los parámetros clínicos de la enfermedad periodontal, como la profundidad de sondaje, pérdida de inserción o los índices de placa y sangrado, ya que no se pudo en el grupo control acceder a esta información.

Se ha demostrado, que la CBCT proporciona mejor información diagnóstica y sobre el nivel óseo que la radiografía convencional; además, la medición de la pérdida ósea mediante CBCT es tan precisa como las determinaciones directas utilizando una sonda periodontal, y tan fiable como las radiografías intraorales para valorar localizaciones interproximales (Misch et al, 2006;

Vandenberghe et al, 2007; Mol y Balasundaram, 2008; Vandenberghe et al, 2008; Feijo et al, 2012; De Faria Vasconcelos et al, 2012).

Valores de la pérdida ósea alveolar en mujeres osteoporóticas

Uno de los estudios más relevantes a este respecto, dado su carácter prospectivo, ha sido publicado recientemente por Lamonte et al (Lamonte et al, 2012). Estos autores investigaron a 1.025 mujeres postmenopáusicas, para conocer la evolución de la enfermedad periodontal en un período de seguimiento de 5 años. Los cambios en algunas variables clínicas como la pérdida de inserción y la profundidad de bolsa permanecieron relativamente estables (medias = $0,06 \pm 0,58$ mm y $0,11 \pm 0,42$ mm, respectivamente), pero los autores describieron una pérdida progresiva y generalizada de la altura ósea alveolar ($-0,19 \pm 0,49$ mm); esto podría interpretarse como una discrepancia entre las mediciones clínicas efectuadas con la sonda periodontal y la extensión de la pérdida ósea alveolar. Por otro lado, las pacientes con periodontitis severa y osteoporosis al inicio del estudio presentaron una mayor pérdida ósea alveolar ($p < 0,001$) y perdieron un mayor número de dientes durante el seguimiento.

Pérdida ósea alveolar y bisfosfonatos orales

La posibilidad de utilizar los bisfosfonatos para el tratamiento de la enfermedad periodontal se contempló a finales del siglo pasado, argumentando que podían prevenir la pérdida ósea alrededor de dientes e implantes y posiblemente, estimular la formación ósea. En este sentido, Takaishi et al (Takaishi et al, 2003) observaron los efectos beneficiosos del tratamiento con bisfosfonatos orales (200 mg/día de etidronato durante dos semanas, en ciclos intermitentes de tres o seis meses, entre cuatro y cinco años) en cuatro mujeres con periodontitis, en las que constataron un aumento de la densidad alveolar media, una disminución de la movilidad dentaria y de la profundidad de sondaje en ambos maxilares. Estos resultados son superponibles a los obtenidos por Rocha et al (Rocha et al, 2004), en un estudio prospectivo, en el que participaron

40 mujeres (20 medicadas con 10 mg/día de alendronato por vía oral y 20 tratadas con placebo, durante seis meses); ya que observaron que las pacientes que recibían el bisfosfonato tenían una disminución significativa del sangrado gingival, la movilidad dentaria y la profundidad de sondaje. Además, tenían un aumento de la DMO en el calcáneo y, radiográficamente, se apreciaba un aumento de la altura de la cresta alveolar y consecuentemente, una disminución de la distancia entre el límite amelo-cementario y la cresta alveolar, al compararlas con el grupo que recibieron el placebo.

Lane et al (Lane et al, 2005) estudiaron los efectos del tratamiento con bisfosfonatos durante 1 año frente a placebo, como complemento al tratamiento periodontal convencional (raspado y alisado radicular), en pacientes con periodontitis moderada o severa. La profundidad de bolsa, el sangrado al sondaje y la pérdida de inserción clínica mejoraron en los pacientes a tratamiento con bisfosfonatos (20 hombres y 21 mujeres) frente al grupo que tomaba el placebo (17 hombres y 8 mujeres). Sin embargo, no se observaron cambios entre ambos grupos en el hueso trabecular periodontal, evaluado mediante el análisis fractal y la sustracción digital de radiografías periapicales.

La mayoría de los estudios de este tipo se interrumpieron al describirse los primeros casos de osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos, ya que éticamente era muy difícil justificar una investigación en la que la indicación primaria para administrar estos fármacos fuera la pérdida ósea alveolar. Sin embargo, algunos autores han evaluado el impacto de los bisfosfonatos en la salud oral de los pacientes a los que se prescribió este fármaco para el tratamiento de la osteoporosis. En este sentido, Palomo et al (Palomo et al, 2011) observaron, en un estudio de casos y controles, que tanto la profundidad de sondaje como la pérdida de inserción periodontal, eran menores en las pacientes tratadas con bisfosfonatos (duración media del tratamiento: 4,4 años) que en las que no recibían esta medicación. Además, el tratamiento con bisfosfonatos reducía el sangrado al sondaje y proporcionaba un aumento de la altura ósea alveolar - determinada sobre imágenes obtenidas con tomografía computerizada de haz de cono-, aunque

estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Cuando se ajustaron los resultados en base al índice de placa, el único parámetro que conservó su significación estadística fue la profundidad de las bolsas al sondaje. Los autores de este trabajo sugirieron que el uso prolongado de bisfosfonatos parece tener algunos efectos beneficiosos sobre el periodonto de las mujeres postmenopáusicas con baja densidad ósea, independientemente de los niveles del índice de placa. Por el contrario, nuestros resultados coinciden con los publicados recientemente por Walter et al (Walter et al, 2013), que observaron una mayor pérdida ósea alveolar en los pacientes tratados con bisfosfonatos -tanto por vía oral como intravenosa- que en un grupo de controles apareados; si bien los pacientes incluidos en esa serie habían desarrollado lesiones de osteonecrosis de los maxilares.

Pérdida de dientes y osteoporosis

La pérdida de dientes es la expresión final del proceso inflamatorio que afecta a los elementos de soporte del diente como consecuencia de la enfermedad periodontal. Sin embargo, en estudios prospectivos de cohortes muy numerosas, se ha demostrado que la progresión de la pérdida de inserción y la pérdida de dientes comparten condicionantes comunes como los factores socio-económicos (Buchwald et al, 2013), lo cual puede desvirtuar la relación periodontitis-edentulismo en términos de causalidad. Una de las limitaciones del presente estudio, debido a su carácter retrospectivo, es que se desconoce la causa de la pérdida dentaria y si ésta fue previa o posterior al comienzo del tratamiento con bisfosfonatos, por lo que resulta difícil analizar la importancia de la osteoporosis y el potencial papel protector de los bisfosfonatos en relación a la pérdida dentaria.

Se ha señalado que, en mujeres de edad avanzada, la pérdida de los dientes del sector posterior está asociada al descenso de la altura ósea alveolar y de la densidad mineral ósea alveolar, como consecuencia de una pérdida ósea esquelética generalizada (Taguchi et al, 1999). Aún asumiendo que la etiología del edentulismo es multifactorial, y que en los pacientes de la

presente serie no se le puede atribuir sólo a la enfermedad periodontal y a la osteoporosis, varios autores han descrito correlaciones positivas entre el número de dientes presentes y la densidad mineral ósea (Krall et al, 1994; May et al, 1995; Krall et al, 1996; Taguchi et al, 2004; Drozdowska et al, 2006). Recientemente, Grocholewicz y Bohatyrewicz (Grocholewicz y Bohatyrewicz, 2012) también constataron que tanto la severidad de la periodontitis como el número de dientes ausentes eran más acusados entre las mujeres con baja densidad mineral ósea.

En el presente trabajo, al analizar el número absoluto de dientes perdidos, éste resultó significativamente mayor en el grupo de estudio que en los controles, hallazgo que coincide con estudios previos en los que los sujetos con historia de osteoporosis tenían un menor número de dientes que los que no referían esta condición (Persson et al, 2002; Hastar et al, 2011; Karayianni et al, 2007; Drozdowska et al, 2006), llegando a triplicarse el riesgo de edentulismo cuando la osteoporosis era severa (Wactawski-Wende, 2001). Recientemente, un estudio realizado entre más de 9.000 varones japoneses mayores de 50 años, demostró que la pérdida de dientes podía resultar informativa para predecir un mayor riesgo de fractura de cadera (Wakai et al, 2013). Además, también se han descrito diferencias significativas entre los pacientes con y sin osteoporosis, en relación al sexo, el estado de los dientes remanentes y determinados índices radiológicos de la cortical mandibular (Hastar et al, 2011).

Recientemente, Walter et al (Walter et al, 2013) señalaron que la pérdida de dientes era mayor en los pacientes tratados con bisfosfonatos -tanto orales como intravenosos- que posteriormente desarrollaron osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos, frente a un grupo control apareado por sexo y edad; lo cual permite especular que ambos procesos pueden compartir factores de riesgo y/o mecanismos etiopatogénicos comunes.



6

Conclusiones



1. Aunque todas las pacientes de la presente serie recibían bisfosfonatos orales, la mayoría no cumplían criterios para iniciar el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. La adhesión a normas estandarizadas de prescripción puede contribuir a mejorar el manejo de la osteoporosis y a reducir la prevalencia de efectos indeseables como la osteonecrosis maxilar.
2. En las pacientes osteopénicas/osteoporóticas tratadas con bisfosfonatos, no encontramos ninguna correlación entre los indicadores radiológicos mandibulares (Altura desde el reborde alveolar Basal hasta el agujero Mentoniano y Altura Cortical Mandibular) y las variables indicadoras de osteoporosis, probablemente porque en estas pacientes se produce un incremento significativo de la Altura Cortical Mandibular.
3. En las pacientes osteopénicas/osteoporóticas tratadas con bisfosfonatos, aumenta significativamente la resorción ósea vertical (pérdida ósea alveolar). Este hallazgo no guarda relación con las variables indicadoras de osteoporosis ni con la Altura Cortical Mandibular -a diferencia de lo que ocurre en los controles apareados-. En consecuencia, probablemente representa un indicador de severidad de la enfermedad periodontal en relación con la osteopenia, al igual que el importante número de ausencias dentarias detectado en este colectivo.





7

Bibliografía



- Al Habashneh R, Achalabi H, Khader YS, Hazza'a AM, Odat Z, Johnson GK. Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. *J Periodontol*. 2010; 81(11): 1613-1621.
- Allen MR, Burr DB. Mandible matrix necrosis in Beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 ;66(5): 987-994.
- Allen MR, Kubek DJ, Burr DB. Cancer treatment dosing regimens of zoledronic acid result in near-complete suppression of mandible intracortical bone remodeling in beagle dogs. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(1): 98-105.
- Allen MR. The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties, and extraction healing. *Odontology*. 2011;99(1):8-17.
- American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. *JADA*. 2006; 137(8): 1144-1150.
- American Society for Bone and Mineral Research Task force on osteonecrosis of the jaw, Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66(6): 1320-1321. (Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66(8): 1778).
- Anónimo. The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol*. 1999; 70(4): 457-470.
- Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67(5): 75-84.
- Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX™ tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12: 30.
- Baim S, Miller PD. Assessing the clinical of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res*. 2009; 24(4): 561-574.
- Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res*. 2011; 90(4): 439-444.
- Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105(3): 358-364.

- Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest*. 1995; 95(6): 2886-2895.
- Benson BW, Prihoda TJ, Glass BJ. Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991; 71(3): 349-356.
- Bergman P, Body J-J, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer J-P, Goemaere S et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(1): 19-26.
- Bisdas S, Chambron Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol*. 2008; 63(1): 71-77.
- Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoesly MS, Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2001; 12(7): 519-528.
- Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. *Support Care Cancer*. 2006; 14(5): 408-418.
- Bollen AM, Taguchi A, Hujuel PP, Hollender LG. Number of teeth and residual alveolar ridge height in subjects with a history of self-reported osteoporotic fractures. *Osteopor Int*. 2004; 15(12): 970-974.
- Bras J, van Ooij CP, Abraham-Inpijn L, Wilmsink JM, Kusen GJ. Radiographic interpretation of the mandibular angular cortex: a diagnostic tool in metabolic bone loss. Part II. Renal osteodystrophy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982; 53(6): 647-650.
- Brennan-Calanan RM, Genco RJ, Wilding GE, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Osteoporosis and oral infection: independent risk factors for oral bone loss. *J Dent Res*. 2008; 87(4): 323-327.
- Buchwald S, Kocher T, Biffar R, Harb A, Holtfreter B, Meisel P. Tooth loss and periodontitis by socio-economic status and inflammation in a longitudinal population-based study. *J Clin Periodontol*. 2013; 40(39): 203-211.
- Cardona F, Bagán JV, Sainz E, Figuerido J, Giner F, Vidán FJ. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An update. *An Sist Sanit Navar*. 2009; 32(3): 413-421.

- Cheng A, Daliy CG, Logan RM, Stein B, Goss AN. Alveolar bone and the bisphosphonates. *Aust Dent J.* 2009; 54(1): S51-S61.
- Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY, Chang SW. Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw—a serial case analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(5): 1055-1063.
- Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, Lewandowski N, Armamento-Villareal R et al. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arch Intern Med.* 2002; 162(12): 1409-1415.
- Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *Eur J Radiol.* 2009; 71(3): 388-391.
- Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010; 21(1): 145-155.
- De Faria Vasconcelos K, Evangelista KM, Rodrigues CD, Estrela C, de Sousa TO, Silva MA. Detection of periodontal bone loss using cone beam CT and intraoral radiography. *Dentomaxillofac Radiol.* 2012; 41(1): 64-69.
- Dervis E. Oral implications of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 100(3): 349-356.
- Devlin H, Horner K. Mandibular radiomorphometric indices in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density. *Osteopor Int.* 2002; 13(5): 373-378.
- Devlin H, Allen PD, Graham J, Jacobs R, Karayianni K, Lindh C et al. Automated osteoporosis risk assessment by dentists: a new pathway to diagnosis. *Bone* 2007; 40(4): 835-842.
- Don-Wauchope AC, Cole DE. The (mis) use of bone resorption markers in the context of bisphosphonate exposure, dental surgery and osteonecrosis of the jaw. *Clin Biochem.* 2009; 42 (10-11): 1194-1196.
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonate: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(9): 1032-1045.
- Drozdowska B, Pluskiewicz W, Tarnawska B. Panoramic-based mandibular indices in relation to mandibular bone mineral density and skeletal status assessed by dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Dentomaxillofac Radiol.* 2002; 31(6): 361-367.
- Drozdowska B, Pluskiewicz W, Michno M. Tooth count in elderly women in relation to their skeletal status. *Maturitas.* 2006; 55(2): 126-131.

- Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA and for the American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Updated Recommendations for Managing the Care of Patients Receiving Oral Bisphosphonate Therapy: An Advisory Statement From the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA*. 2008; 139(12): 1674–1677.
- Edwards BJ, Migliorati CA. Osteoporosis and Its Implications for Dental Patients. *J Am Dent Assoc*. 2008; 139(5): 545-552.
- El-Shinnawi UM, El-Tantawy SI. The effect of alendronate sodium alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *J Int Acad Periodontol*. 2003; 5(1): 5-10.
- Erdogan Ö, Shafer DM, Taxel P, Freilich MA. A review of the association between osteoporosis and alveolar ridge augmentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 104(6): 738.e1-738.e13.
- Famili P, Cauley J, Suzuki JB, Weyant R. Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *J Periodontol*. 2005; 76(1): 11-15.
- Feijo CV, Lucena JG, Kurita LM, Pereira SL. Evaluation of cone beam computed tomography in the detection of horizontal periodontal bone defects: an in vivo study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012; 32(5): e162-e168.
- Fernández Bisbal P, Delgado Martínez (2009). Raquitismo. Osteomalacia. Osteodistrofia renal. Osteoporosis. Osteopatías endocrinas. En: *Cirugía Ortopédica y Traumatología*. Delgado Martínez AD, Campos Melenchón B, Munuera Martínez L. Madrid, Médica Panamericana, p.225-236.
- Ferrández Portal L, Rodríguez Altónaga JR (2004). Osteoporosis: aspectos básicos para el cirujano ortopédico. En: *Manual de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. Cáceres Palou E, Fernández Sabaté A, Ferrández Portal L, Gómez-Castresana Bachiller F, Pérez-Caballer Pérez A, Rodríguez Merchán EC. Madrid, Médica Panamericana, p.195-206.
- Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena S, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 110(4): 509-516.
- Fujita Y, Watanabe K, Uchikanbori S, Maki K. Effects of risedronate on cortical and trabecular bone of the mandible in glucocorticoid-treated growing rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011; 139(3): e267-e277.

- Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med.* 2006; 119(4A): 3S-11S.
- Genco RJ, Grossi SG. Is estrogen deficiency a risk factor for periodontal disease? *Compend Contin Educ Dent.* 1998; 22: S23-S29.
- Girasole G, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, Williams DC et al. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest.* 1992; 89(3): 883-891.
- Gomes-Filho IS, Passos J de S, Cruz SS, Vianna MI, Cerqueira E de MM, Oliveira DC et al. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol.* 2007; 78(9): 1731-1740.
- Gomes-Filho IS, Oliveira TJ, Passos JS, Cerqueira E de MM, da Cruz SS, Barreto ML et al. Effect of osteoporosis on periodontal therapy among postmenopausal women. *Gerodontology.* 2013; 30(1): 40-48.
- Gómez Font R, Martínez García ML, Olmos Martínez JM. Osteoquimionecrosis de los maxilares por tratamientos con bisfosfonatos. Puesta la día. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13(3): 175-182.
- Gómez Navarro R. Aplicación de la herramienta FRAX® para la determinación del riesgo de fractura en mujeres de un ámbito rural. *Rev Esp Salud Pública.* 2010a; 84(3): 321-330.
- Gómez Navarro R. Valoración del riesgo de fractura: herramienta FRAX®. *Med Gen y Fam. (digital)* 2010b; 133: 708-718.
- Grocholewicz K, Bohatyrewicz A. Oral health and bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Oral Biol.* 2012; 57(3): 245-251.
- Groen JJ, Menczel J, Shapiro S. Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis. *J Periodontol.* 1968; 39(1): 19-23.
- Guañabens N. Osteoporosis: realidad o ficción. *Reumatol Clin.* 2007; 3(1): 23-25.
- Guía de Prescripción Terapéutica de la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Información de los medicamentos comercializados en España: Osteoporosis. www.imedicinas.com/GPTage. Pharma Editores, SL, 2012 (acceso 05/02/13).
- Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonate and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104(2): 186-193.

- Hastar E, Yilmaz HH, Orhan H. Evaluation of mental index, mandibular cortical index and panoramic mandibular index on dental panoramic radiographs in the elderly. *Eur J Dent.* 2011; 5(1): 60-67.
- Hattatoglu-Sonmez E, Ozcakar L, Gokce-Kutsal Y, Karaagaoglu E, Demiralp B, Nazliel- Erverdi H. No alteration in bone mineral density in patients with periodontitis. *J Dent Res.* 2008; 87(1): 79-83.
- Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Armamento-Villareal R, Hauser J, Cohen S et al. Estrogen and/or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass. *J Periodontol.* 2004; 75(6): 811-816.
- Horner K, Devlin H. The relationship between mandibular bone mineral density and panoramic radiographic measurements. *J Dent.* 1998; 26(4): 337-343.
- Ibáñez R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. *An Sist Sanit Navar.* 2003; 26(3): 19-27.
- Información Terapéutica (IT) del Sistema Nacional de Salud. Volumen 31. Nº 4/2007. http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/porVolumen/home.htm (acceso 15/01/2013).
- Ishii K, Taguchi A, Nakamoto T, Ohtsuka M, Sutthiprapaporn P, Tsuda M et al. Diagnostic efficacy of alveolar bone loss of the mandible for identifying postmenopausal women with femoral osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2007; 36(1): 28-33.
- Jacobs R, Ghyselen J, Koninckx P, van Steenberghe D. Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *Eur J Oral Sci.* 1996; 104(1): 10-16.
- Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006; 21(3): 349-353.
- Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lombardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2007; 9(3): 70-76.
- Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science.* 1992; 257(5066): 88-91.
- Jódar Gimeno E. Escalas de riesgo de osteoporosis. La herramienta FRAX®. *Rev Clin Esp.* 2009; 209(1): 48-54.
- Jódar Gimeno E. Identificación del paciente con alto riesgo de fractura. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2(3): S12-S21.

- Kanis JA, Bulet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J-Y, Borgstrom F et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008; 19(4): 399-428. (Erratum in: *Osteoporos Int.* 2008; 19(7): 1103-1104).
- Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R et al. Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): The OSTEODENT project. *Bone.* 2007; 40(4): 223-229.
- Kaye EK. Bone health and oral health. *JADA.* 2007; 138(5): 616-619.
- Khojastehpour L, Afsa M, Dabbaghmanesh MH. Evaluation of correlation between width and morphology of mandibular inferior cortex in digital panoramic radiography and postmenopausal osteoporosis. *Iran Red Crescent Med J.* 2011; 13(3): 181-186.
- Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res.* 1994; 102(1): 68-72.
- Koh K-J, Kim K-A. Utility of the computed tomography indices on cone beam computed tomography images in the diagnosis of osteoporosis in women. *Imaging Sci Dent.* 2011; 41(3): 101-106.
- Krall EA, Dawson-Hughes B, Papas A, Garcia RI. Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. *Osteopor Int.* 1994 ;4(2): 104-109.
- Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcif Tissue Int.* 1996; 59(6): 433-437.
- Kribbs PJ, Smith DE, Chesnut CH 3rd. Oral findings in osteoporosis. Part I: Measurement of mandibular bone density. *J Prosthet Dent.* 1983; 50(4): 576-579.
- Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent.* 1990; 63(2): 218-222.
- Kribbs PJ. Two-year changes in mandibular bone mass in an osteoporotic population. *J Prothet Dent.* 1992; 67(5): 653-655.
- Kubek DJ, Burr DB, Allen MR. Ovariectomy stimulates and bisphosphonates inhibit intracortical remodeling in the mouse mandible. *Orthod Craniofac Res.* 2010; 13(4): 214-222.
- Kunhur R, Goss AN. The oral health status of patients on oral bisphosphonates for osteoporosis. *Aust Dent J.* 2008; 53(4): 354-357.

- LaMonte MJ, Hovey KM, Genco RJ, Milen AE, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Five year changes in periodontal disease measures among postmenopausal women. The Buffalo OsteoPerio study. *J Periodontol.* 2012;19 (en prensa).
- Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang H-Y et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: Results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol.* 2005; 76(7): 1113-1122.
- Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H. Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofac Radiol.* 1999; 28(3): 173-181.
- Leite AF, Figueiredo PT, Guia CM, Melo NS, de Paula AP. Correlations between seven panoramic radiomorphometric indices and bone mineral density in postmenopausal women. *Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 109(3): 449-456.
- Lenora J, Ivaska KK, Obrant J, Gerdhem P. Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int.* 2007; 18(9): 1297-1305.
- Lerner UH. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res.* 2006a; 85(7): 584-595.
- Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res.* 2006b; 85(7): 596-607.
- López-López J, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Ayuso-Montero R, Gómez-Vaquero C. Diagnóstico precoz de la osteoporosis mediante ortopantomografías y radiografías orales: revisión sistemática. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012; 17(1): 13-21.
- Lozano-Tonkin C (2009). Farmacología del calcio y del hueso. En: Farmacología básica y clínica. Madrid, Médica Panamericana, p.693-703.
- Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine B, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care.* 1998; 4(1): 37-48.
- Madrilejos Mora R, Tomás Sanz R, Llobert Traveset E, Gavagnach Bellsolá M, Martínez Pardo S, Moyà Ferrer X. Elaboración, implantación y seguimiento de un protocolo de osteoporosis posmenopáusica: colaboración entre Atención Primaria y el Servicio de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2010; 6(3): 128-133.

- Marandi S, Bagherpour A, Imanimoghaddam M, Hatf MR, Haghghi AR. Panoramic-based mandibular indices and bone mineral density of femoral neck and lumbar vertebrae in women. *J Dent (Tehran)*. 2010; 7(2): 98-106.
- Martínez Maestre MA, González Cejudo C, Machuca G, Torrejón R, Castelo Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric*. 2010; 13(6): 523-529.
- Martínez Maestre MA, Machuca G, González Cejudo C, Corcuera Flores JR, Torrejón Cardoso R, Castelo Branco C. Osteoporosis, fragility fracture, and periodontal disease: a cross-sectional study in Spanish postmenopausal women. *Menopause*. 2013; 20(1): 1-6.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61(9): 1115-1117.
- Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: risk Factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65(12): 2397-2410.
- May H, Reader R, Murphy S, Khaw KT. Self-reported tooth loss and bone mineral density in older men and women. *Age Ageing*. 1995; 24(3): 217-221.
- McCauley LK, Nohutcu RM. Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: principles and implications for diagnosis and therapy. *J Periodontol*. 2002; 73(11): 1377-1391.
- McCauley LK, Li X. Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*. 2007; 7(4): 356-357.
- McLeod KM, Johnson CS. A systematic review of osteoporosis health beliefs in adult men and women. *J Osteoporos* 2011;2011:1-11.
- Miliuniene E, Alekna V, Peciuliene V, Tamulaitiene M, Maneliene R. Relationship between mandibular cortical bone height and bone mineral density of lumbar spine. *Stomatologia*. 2008; 10(2): 72-75.
- Misch KA, Yi ES, Sarment DP. Accuracy of cone beam computed tomography for periodontal defect measurements. *J Periodontol*. 2006; 77(7): 1261-1266.
- Mohajery M, Brooks SL. Oral radiographs in the detection of early signs of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 73(1): 112-117.
- Mol A, Balasundaram A. In vitro cone beam computed tomography imaging of periodontal bone. *Dentomaxillofac Radiol*. 2008; 37(6): 319-324.

- Olmo Fernández Delgado JA. ¿Podría el índice FRAX modificar el tratamiento de la osteoporosis?. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2012; 4: 23-26.
- Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence - a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011; 39(4): 272-277.
- Owens G, Jackson R, Lewiecki EM. An integrated approach: bisphosphonate management for the treatment of osteoporosis. *Am J Manag Care.* 2007; 13(11): S290-S308.
- Palaska PK, Carstos V, Zavras AI. Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. *Oncologist.* 2009; 14(11): 1154-1166.
- Palomo L, Bissada N, Liu J. Bisphosphonate therapy for bone loss in patients with osteoporosis and periodontal disease: Clinical perspectives and review of the literatura. *Quintessence Int.* 2006; 37(2): 103-117.
- Palomo L, Liu J, Bissada NF. Skeletal bone diseases impact the periodontium: a review of bisphosphonate therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(3): 309-315.
- Palomo L, Buencamino-Francisco MCA, Carey JJ, Sivanandy MS, Thacker H. Is long-term bisphosphonate therapy associated with benefits to the periodontium in postmenopausal women?. *Menopause.* 2011; 18(2): 164-170.
- Passos JS, Gomes Filho IS, Sarmiento VA, Sampaio DS, Gonçalves FP, Coleho JMF et al. Women with low bone mineral density and dental panoramic radiography. *Menopause.* 2012; 19(6): 704-709.
- Passos JS, Vianna MI, Gomes-Filho IS, Cruz SS, Barreto ML, Adan L et al. Osteoporosis/osteopenia as an independent factor associated with periodontitis in postmenopausal women: a case-control study. *Osteopor Int.* 2013; 24(4): 1275-1283.
- Patel V, McLeod NMH, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw- a literatura review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 49(4): 251-257.
- Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J Periodontol.* 1997; 68(1): 24-31.

- Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteopor Int*. 1999; 10(1): 34-40.
- Pepelassi E, Nicopoulou-Karayianni K, Archontopoulou AD, Mitsea A, Kavadella A, Tsiklakis K et al. The relationship between osteoporosis and periodontitis in women aged 45-70 years. *Oral Dis*. 2012; 18(4): 353-359.
- Persson RE, Hollender LG, Powell LV, MacEntee MI, Wyatt CCL, Kiyak HA et al. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. I. Focus on osteoporosis. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(9): 796-802.
- Pilgram TK, Hildebolt CF, Yokoyama-Crothers N, Dotson M, Cohen SC, Hauser JF et al. Relationship between longitudinal changes in radiographic alveolar bone height and probing depth measurements: Data from postmenopausal women. *J Periodontol*. 1999; 70(8): 829-833.
- Pilgram TK, Hildebolt CF, Dotson M, Cohen SC, Hauser JF, Kardaris E et al. Relationship between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density: data from healthy postmenopausal women. *J Periodontol*. 2002; 73(3): 298-301.
- Pouillès JM, Trémollières FA, Ribot C. Osteoporosis in otherwise healthy perimenopausal and early postmenopausal women: Physical and biochemical characteristics. *Osteoporos Int*. 2006; 17(2): 193-200.
- R Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL; <http://www.R-project.org/>.
- Recker RR, Delmas PD, Halse J, Reid IR, Boonen S, Garcia-Hernandez PA et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Min Res*. 2008; 23(1): 6-16.
- Reddy MS, Morgan SL. Decreased bone mineral density and periodontal management. *Periodontol*. 2000; 61(1): 195-218.
- Reginster JY, Rabenda V. Patient preference in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates. *Clin Interv Aging*. 2006; 1(4): 415-423.
- Renvert S, Berglund J, Persson RE, Persson GR. Osteoporosis and periodontitis in older subjects participating in the Swedish National Survey on Aging and Care (SNAC-Blekinge). *Acta Odontol Scand*. 2011; 69(4): 201-207.
- Riancho Moral JA, González Macías J. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. Madrid: Jarpyo Editores, 2004.

- Richy F, Gourlay M, Ross PD, Sen SS, Radigan L, De Ceulaer F et al. Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium. *Q J Med.* 2004; 97(1): 39-46.
- Roberts M, Yuan J, Graham J, Jacobs R, Devlin H. Changes in mandibular cortical width measurements with age in men and women. *Osteoporos Int.* 2011; 22(6): 1915-1925.
- Rocha ML, Malacara JM, Sánchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo ME. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol.* 2004; 75(12): 1579-1585.
- Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med.* 2002; 2(6): 571-577.
- Roig D, Valero C, Romera M, Rozadilla A, Mateo L, Juanola X et al. Prevalencia de los criterios de indicación de densitometría ósea y de los factores de riesgo de baja masa ósea y fractura en unidades extrahospitalarias de reumatología. *Reumatol Clin.* 2005; 1(1): 12-19.
- Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL. Serum CTX: A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000; 66(2): 100-103.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5): 2-12.
- Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1068: 367-401.
- Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics.* 2007; 119(2): S150-S162.
- Russell RG. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone.* 2011; 49(1): 2-19.
- Sastre García JF, Carbayo García JJ, Criado-Álvarez JJ, López MB. Concordancia de las herramientas FRAX y Fracture Index en la predicción de riesgo de fractura por osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. *Med Clin (Barc).* 2012; 138(5): 225-226.
- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Jódar Gimeno E et al. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2009; 1: 141-51.

- Sultan N, Rao J. Relación entre la enfermedad periodontal y la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas: Un estudio transversal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(4): 216-222.
- Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2009; 79(3): 193-200.
- Taguchi A, Sueti Y, Ohtsuka M, Otani K, Tanimoto K y Hollender LG. Relationship between bone mineral density and tooth loss in elderly Japanese women. *Dentomaxillofac Radiol*. 1999; 28(4): 219-223.
- Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G. Selfreported number of remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women. *Osteoporos Int*. 2004; 15(10): 842-846.
- Taguchi A, Ohtsuka M, Tsuda M, Nakamoto T, Kodama I, Inagaki K et al. Risk of vertebral osteoporosis in post-menopausal women with alterations of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol*. 2007a; 36(3): 143-148.
- Taguchi A, Ohtsuka M, Nakamoto T, Naito K, Tsuda M, Kudo Y et al. Identification of post-menopausal women at risk of osteoporosis by trained general dental practitioners using panoramic radiographs. *Dentomaxillofac Radiol*. 2007b; 36(3): 149-154.
- Taguchi A, Ohtsuka M, Nakamoto T, Sueti Y, Kudo Y, Tanimoto K, Bollen AM. Detection of post-menopausal women with low bone mineral density and elevated biomechanical markers of bone turnover by panoramic radiographs. *Dentomaxillofac Radiol*. 2008; 37(8): 433-437.
- Taguchi A. Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs. *Oral Dis*. 2010; 16(4): 316-327.
- Takaishi Y, Ikee T, Miki T, Nishizawa Y, Morii H. Suppression of alveolar bone resorption by etidronate treatment for periodontal disease: 4- to 5- year follow-up of four patients. *J Int Med Res*. 2003; 31(6): 575-584.
- Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. *J Prosthet Dent*. 1972; 27(2): 120-132.
- Tenenbaum HC, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *J Periodontol*. 2002; 73(7): 813-822.

- Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2000; 71(9): 1492-1498.
- Torregrosa JV, Ramos AM. Uso de bisfosfonatos en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2010; 30(3): 288-296.
- Torres SR, Chen CS, Leroux BG, Lee PP, Hollender LG, Santos EC et al. Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113(5): 695-703.
- Vandenberghe B, Jacobs R, Yang J. Diagnostic validity (or acuity) of 2D CCD versus 3D CBCT-images for assessing periodontal breakdown. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104(3): 395-401.
- Vandenberghe B, Jacobs R, Yang J. Detection of periodontal bone loss using digital intraoral and cone beam computed tomography images: an in vitro assessment of bony and/or infrabony defects. *Dentomaxillofac Radiol.* 2008; 37(5): 252-260.
- Vlasiadis ZK, Skouteris AC, Velegrakis AG, Fragouli I, Neratzoulakis MJ, Damilakis J et al. Mandibular radiomorphometric measurements as indicators of possible osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas.* 2008; 58(3): 226-235.
- Von Wowern N, Stoltze K. Pattern of age related bone loss in mandibles. *Scand J Dent Res.* 1980; 88(2): 134-146.
- Von Wowern N, Klausen B, Olgaard K. Steroid-induced mandibular bone loss in relation to marginal periodontal changes. *J Clin Periodontol.* 1992; 19(3): 182-186.
- Von Wowern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol.* 1994; 65(12): 1134-1138.
- Von Wowern N. General and oral aspects of osteoporosis: a review. *Clin Oral Invest.* 2001; 5(2): 71-82.
- Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M, Genco RJ, Tezal M, Dunford RG et al. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol.* 1996; 67(10): 1076-1084.
- Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol.* 2001; 6(1): 197-208.
- Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2005; 76(11): 2116-2124.

- Wakai K, Naito M, Naito T, Kojima M, Nakagaki H, Umemura O, Yokota M, Hanada N, Kawamura T. Tooth loss and risk of hip fracture: a prospective study of male Japanese dentists. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013; 41(1): 48-54.
- Walter C, Laux C, Sagheb K. Radiologic bone loss in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a case-control study. *Clin Oral Investig.* 2013 (en prensa).
- Weyant RJ, Pearlstein ME, Churak AP, Forrest K, Famili P, Cauley JA. The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol.* 1999; 70(9): 982-991.
- White SC. Oral radiographic predictors of osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2002; 31(2): 84-92.
- White SC, Taguchi A, Kao D, Wu S, Service SK, Yoon D et al. Clinical and panoramic predictors of femur bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2005; 16(3): 339-346.
- Wical KE, Swoope CC. Studies of residual ridge resorption. Part 1. Use of panoramic radiographs for evaluation and classification of mandibular resorption. *J Prosthetic Dent.* 1974; 32(1): 7-12.
- Yasar F, Akgünlü F. The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006; 35(1): 1-9.