

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Bucofacial)



TESIS DOCTORAL

Evaluación de comportamiento de implantes osteointegrados en mujeres con osteoporosis en tratamiento con bisfosfonatos orales. Variabilidad en el tiempo y relación pronóstica del telopéptidocarboxiterminal CTX Crosslaps

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

M^a Luisa Martínez García

Directores

Antonio Bascones Martínez
Rafael Gómez Font

Madrid, 2013

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DEPARTAMENTO DE
MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL**



TESIS DOCTORAL

**Evaluación del comportamiento de implantes
osteointegrados en mujeres con osteoporosis
entratamiento con bisfosfonatos orales.**

**Variabilidad en el tiempo y relación pronóstica
del telopéptidocarboxiterminal CTX Crosslaps**

M^a Luisa Martínez García

***DIRECTORES: Profs. Doctores D. ANTONIO BASCONES MARTÍNEZ Y
D. RAFAEL GÓMEZ FONT***

2012

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Antonio Bascones, mi maestro y fuente enorme de ciencia donde poder aprender, muchísimas gracias por el honor que me ha hecho en la dirección de esta tesis.

A mi gran amigo el Dr. Rafael Gomez. No tengo palabras para expresar el tremendo agradecimiento por todos estos años apoyándome e iniciándome en batirme el cobre en el mundo duro de la docencia y la investigación. Espero que nuestra amistad dure otros 25 años por lo menos. Con permiso de Carmina, yo también te quiero.

Al Dr. Mayor Gallego y su hijo Gregorio, mecenas y colaboradores desinteresados en esta Tesis y en mi actividad clínica en estos últimos años.

Al Dr. Jose Manuel Olmos, mi "hermano", gracias al que descubrí el fascinante mundo de la Osteología, y mi tercer director de Tesis. Pienso seguir en este rollo....

A las Dras. M^a José Amerigó y Ana Castilla, mis otras fuentes muestrales.... ¡Gracias chicas!

A Santiago Cano, mi estadístico de cabecera, sin cuyas clarísimas explicaciones no hubiese llegado a ninguna conclusión.

A Silvia , mi mano derecha siempre desde hace 26 años. No habría llegado aquí sin ti... Te quiero mucho, y también a mi amigo el Dr. Meyer y las demás chicas de Brasilia 9 :” el equipo médico habitual”.

A mis padres por enseñarme a ser buena gente, como siempre lo han sido ellos. Os quiero muchísimo, me lo habéis dado todo.

A mis hijos, Celia y Mito, por su apoyo y buen humor, que Dios os bendiga queridos, y os guíe a buen puerto.

Y a Jaime, qué te voy a decir que tu no sepas ya.... No me imagino la vida sin ti. Gracias por todos estos años de cariño, ayuda y comprensión. Y además, tío, eres informático, y para esto de la era digital no tienes precio. ¡ Luv U.

INDICE

INDICE

Página

I.INTRODUCCION.....	8
1.OSTEOLOGIA	9
1.1Anatomía Ósea.....	9
1.2 Remodelado óseo.....	13
2.METABOLISMO OSEO PERIMPLANTARIO.....	28
2.1Estabilidad Primaria Versus Estabilidad Secundaria	29
2.2Metodos para evaluar La Estabilidad Primaria.....	29
2.2.1Periotest	30
2.2.2Análisis de frecuencia de resonancia (OSTELL)®	31
3.OSTEOPOROSIS.....	34
3.1Concepto	34
3.2Epidemiología	35
3.3Factores de Riesgo	39
3.4Etiopatogenia	41
3.5Clasificación	46
3.6Fisiopatología	49
3.7Manifestaciones Clínicas.....	51
3.8Diagnóstico	51

3.8.1 Exploraciones complementarias	52
3.8.2 Marcadores óseos	58
3.9 Tratamiento	64
3.9.1 Medidas Generales	64
3.9.2 Tratamiento farmacológico	65
3.9.3 BISFOSFONATOS.....	67
3.9.4 Otros fármacos	71
4. OSTEONECROSIS QUIMICA DE MAXILARES	75
5. IMPLANTES Y OSTEointegración en OSTEOPOROSIS	
.....	85
II. JUSTIFICACION	89
III. OBJETIVOS	91
IV. MATERIAL Y METODOLOGIA	94
4.1 RECURSOS MATERIALES	95
4.1.1 Diagnóstico Radiológico	
4.1.2 Diagnóstico Analítico	
4.1.3 Valoración de Estabilidad	
4.2 MATERIAL QUIRURGICO	96
4.2.1 Implantes	
4.2.2 Instrumental quirúrgico.	
4.3 MATERIAL FARMACOLOGICO	97
4.4 RECURSOS HUMANOS	98
5. METODOLOGIA	99

5.1	Criterios de Inclusión y de Exclusión	99
5.2	Planificación	100
5.3	Acto Quirúrgico	101
5.4	Técnica Quirúrgica Implantológica.....	103
5.5	Medida de la Estabilidad primaria	104
5.6	Evolución y Control postoperatorio	105
5.7	Carga y Prótesis.....	106
5.8	Revisión a los 6 meses y al año.....	108
6.	METODOLOGIA ESTADISTICA.....	109
V.	RESULTADOS	112
1.	ANALISIS DESCRIPTIVO	113
2.	TABLAS DE CONTINGENCIA	119
VI.	DISCUSION	136
VII.	CONCLUSIONES.....	150
VIII.	BIBLIOGRAFIA	153
IX.	INDICES DE TABLAS ,GRAFICOS Y FIGURAS	
	170	
X.	APENDICES	175

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

La osteoporosis es una enfermedad ósea caracterizada por una baja densidad mineral ósea con un deterioro de la microarquitectura, lo que se traduce en fragilidad y susceptibilidad a la fractura. Es la enfermedad metabólica ósea más frecuente del mundo occidental, y debido al envejecimiento de la población provoca unos costes sanitarios altísimos a la hora de resolver su principal complicación: las fracturas.

Con la edad se va perdiendo masa ósea, y se calcula que en poblaciones de nuestro medio, el 50% de las mujeres mayores de 50 años y el 20 % de los hombres tendrán al menos, una fractura por fragilidad en los años de vida posteriores. De hecho, el riesgo en estas mujeres de sufrir una fractura de cadera en su vida es muy superior al de sufrir cáncer de mama.(1)

La densitometría permite conocer de una manera inocua la masa ósea en las distintas partes del esqueleto donde se producen las fracturas osteoporóticas, siendo capaz de predecir el riesgo a largo plazo, lo que la convierte en un método diagnóstico muy útil. (2).

Los dientes perdidos son un aspecto que no sólo atañe a la población envejecida, pero si son los mayores demandantes de prótesis dentales para corregir función y estética. Gracias a los estudios del Dr.P.I. Bränemark desde el año 1952 se conoce la Oseointegración entre el tejido óseo y el titanio, como “la conexión directa y funcional entre el hueso vivo y ordenado la superficie del implante sometido a carga”(3)

Adell et al (4)afirmaban que el desdentado estaba compensado inadecuadamente por prótesis completas, lo que disminuye la función masticatoria y favorece la pérdida de hueso alveolar, que al final causa la mala retención de esas prótesis y la pérdida de autoconfianza.

Numerosos estudios avalan la predictibilidad de los implantes siguiendo unos protocolos que han variado bastante desde los inicios de tratamientos con pacientes hace 40 años. (5,6)

También han variado los métodos de planificación diagnóstica con la llegada de los TAC, donde es posible evaluar la calidad y cantidad ósea. Y se han acortado periodos de tiempo importantes para la carga, pudiendo medir con fiabilidad el grado de unión hueso-implante. (7)

1.OSTEOLOGÍA

1.1ANATOMIA ÓSEA

El hueso está constituido por una matriz orgánica que contiene fibras de colágeno (fundamentalmente de tipo I) y material interfibrilar, sobre la que se deposita el mineral óseo, que está compuesto fundamentalmente por sales de fosfato cálcico (cristal de hidroxiapatita). La proteína más abundante de la sustancia interfibrilar es la osteocalcina. Las células de este tejido son los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos.

La disposición de las fibras colágenas permite diferenciar dos tipos de tejido: uno maduro o laminar y otro inmaduro o fibroso, también llamado plexiforme. El hueso del adulto es, en su mayor parte, de tipo laminar, y se caracteriza porque en él las fibras de colágeno se ordenan configurando láminas óseas que pueden disponerse en cilindros concéntricos alrededor de un canal (conductos de Havers), como sucede en el hueso cortical o compacto, o formar un entramado de tabiques que se orientan según las líneas de fuerza, entre los que quedan unos huecos que están ocupados por el tejido hemopoyético (como sucede en el hueso trabecular o esponjoso). El hueso compacto forma la diáfisis de los huesos largos y la capa externa de las metáfisis, las epífisis y los huesos cortos o planos. El interior de estas tres últimas está constituido por el tejido trabecular. Alrededor del 80% del esqueleto del adulto es hueso cortical, y el 20% restante es hueso trabecular. El hueso cortical está recubierto en su superficie externa por el periostio y en su cara interna por el endostio. Los conductos de Havers y las trabéculas también se hallan recubiertas por

endostio. En estas superficies la actividad de las células óseas es mayor. Casi dos terceras partes de las superficies óseas corresponden al hueso trabecular, por lo que no es de extrañar que, a pesar de ser cuantitativamente inferior al cortical, suponga la fracción metabólicamente más activa. (8)

Composición Ósea⁽⁹⁾

El tejido óseo está formado por una matriz de fibras colágenas, proteínas y otros elementos, impregnada de una sustancia mineral. La extensión del precipitado mineral determina la densidad del hueso y la cantidad de matriz el volumen. Estos parámetros varían con la edad.

A: Sustancia inorgánica

Representa el 60% del hueso total y se encuentra principalmente en forma de hidroxapatita cristalizada, aproximadamente en un 95%, y en menor cuantía (5%) en forma de otras sales, que conforman impurezas.

Calcio: representa el 70% de la sustancia inorgánica y el 99% del calcio total del organismo, con un peso aproximado de 1.000-1.400 gramos.

Fósforo: el fósforo concentra el 8% del peso total del hueso, lo que significa el 85-90% del fósforo presente en todo el organismo.

Carbonatos, Magnesio, Sodio, Potasio, citrato, flúor , cobre, plomo, zinc, manganeso, cromo, hierro y cobalto.

B: Sustancia Orgánica

Está compuesto de proteínas que en un 95% son colágeno, un 5 % otras proteínas y un 2 % de células.

Matriz orgánicau osteoide, formada principalmente por sustancias producidas por los osteoblastos, de las que destacan el colágeno y las proteínas no colágenas .

a)Colágeno: principalmente del tipo I, sustancia muy abundante en el organismo ya que representa aproximadamente un 95% del total. Los aminoácidos que fundamentalmente lo forman son la hidroxiprolina, la prolina y la glicina. El colágeno tipo I está formado por dos cadenas α_1 y una cadena α_2 , las cuales forman un

heterotrímico. El colágeno es el responsable de proporcionar la resistencia del hueso a las fuerzas de tensión.

b) Proteínas no colágenas: están formadas por células que se relacionan con el colágeno tipo I. Estas proteínas son de diversos tamaños: unas grandes como los proteoglicanos y glicosaminoglicanos, las cuales suelen funcionar como proteínas estructurales, y otras pequeñas como las proteínas de unión, los factores de crecimiento u otras como la osteopontina, sialoproteína ósea, osteonectina, osteocalcina, lipoproteínas y fosfoproteínas:

La osteocalcinaBGP o proteína ósea Gla conforma el 20-25 % de las proteínas no colágenas de la matriz, y está compuesta de ácido γ -carboxiglutámico que es dependiente de la vitamina K.(10)Es sintetizada por los osteoblastos y está presente en la fase mineral; tiene la función de realizar la homeostasis del calcio corporal, contribuyendo a la regulación de la mineralización de la matriz y al reclutamiento de los osteoclastos .Participa probablemente en la síntesis, maduración y mineralización de la matriz ósea, regulando el ritmo de mineralización y la forma de los cristales.(11,12)

La osteonectinaes una glucoproteína compuesta de fosfoserina y es sintetizada por las plaquetas y por los osteoblastos; parece estar implicada en la realización de la homeostasis del calcio y contribuye a ligar mineral a la matriz, participando en el anclaje de los osteoblastos a ella.

Las sialoproteínasrepresentan el 7,5% de las proteínas no colágenas y parecen intervenir en la fijación del calcio; se han conseguido encontrar dos tipos: la osteopontina / sialoproteína ósea I, con función en el secuestro celular y la sialoproteína ósea II.

Los proteoglicanossuponen el 10% de las proteínas no colágenas y se distinguen varios tipos: el proteoglicano óseo I/biglicano, con función en la fibrinogénesis del colágeno, y el proteoglicano óseo II/decorín, también con función en la fibrinogénesis del colágeno.

Las fosfoproteínasóseas son secretadas por los osteoblastos, y parece que su función consiste en ser responsables del inicio de la nucleación y de la mineralización.

Otras: **trombospondina, glicoproteína acídica ósea/bag-1, proteínas séricas**. Durante la resorción ósea realizada por los osteoclastos, se liberan de la matriz otras sustancias que también son proteínas no colágenas, como son las interleucinas, **proteínas morfogenéticas** (BMP 2-10) y **factores de crecimiento**.

Células

Hay 2 líneas celulares fundamentales las formadoras y las remodeladoras.

Osteoblastos: Son células muy especializadas en la síntesis proteica (13) estando especializadas en la producción tanto de factores reguladores de la remodelación ósea como de componentes de la matriz; se trata de una célula mononuclear, muy basófila y orientada a la elaboración de proteínas. Los osteoblastos pueden evolucionar tras la finalización del ciclo hacia dos posibilidades: una quedar en la superficie ósea de forma inactiva, siendo un osteoblasto en reposo, y otra permanecer rodeado del tejido óseo que él mismo ha formado, pasando a ser un osteocito.

Es el productor principal de colágeno tipo I y proteínas no colágenas como la osteocalcina (1%)(14,15) osteopontina, osteonectina, mucopolisacáridos, prostaglandinas de la serie E, colagenasa de mamíferos, inhibidor de la colagenasa y activador del plasminógeno. Probablemente también es productor de proteoglicanos, fosfoproteínas, y sialoproteínas.

Osteocitos: Son células derivadas del osteoblasto al rodearse de matriz calcificada completamente; en éste momento deja de sintetizar y pasa a tener su labor en la homeostasis del calcio y del fósforo séricos.

Osteoclasto: Es la única célula capaz de realizar una función de resorber hueso. Tiene gran tamaño con una cantidad variable de núcleos, es muy móvil y presenta en su interior una gran cantidad de lisosomas y mitocondrias, lo que denota su función catabólica. Presenta una región muy especializada que forma el borde en cepillo. La membrana del osteoclasto contiene unos receptores llamados integrinas, localizados en la zona clara de la membrana, que se unen a unas proteínas específicas localizadas en la matriz ósea, principalmente la osteopontina.

Células cebadas: Varían su proporción según la edad del hueso, ya que aumentan con los años o cuando el hueso se encuentra en un estado importante de

remodelación ósea. La acción sobre el hueso se realiza mediante la producción y secreción de heparina, capaz de activar las colagenasas óseas.

Células linfoides: Existen receptores en los linfocitos B y T para el $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que favorecen la maduración de los mismos, contribuyendo a la resorción ósea. (16) También existen receptores para la calcitonina y para la PTH, que son capaces de recibir estímulos por parte de éstas sustancias. Existen otras sustancias secretadas por los linfocitos como son la linfoxina y el factor de necrosis tumoral β (TNF- β) que parecen intervenir en la resorción ósea. (17)

1.2 REMODELADO ÓSEO

Durante el periodo de crecimiento, el esqueleto experimenta una serie de cambios que conducen a un aumento progresivo del grosor y longitud de los huesos ("modelación ósea"). Además, una vez acabado el desarrollo, el esqueleto no permanece inerte, sino que se sigue renovando, aunque sin cambiar apreciablemente su forma ni su tamaño. A este proceso continuo de renovación se le conoce con el nombre de **remodelación ósea**, y se lleva a cabo mediante la destrucción por los osteoclastos de pequeñas unidades microscópicas de tejido, dispersas por el esqueleto, que son posteriormente sustituidas por tejido nuevo formado por los osteoblastos. Las referidas unidades se conocen con el nombre de unidades de remodelación ósea (BRU, *bone remodeling units*), y están integradas por osteoclastos, osteoblastos, junto con las células derivadas de éstos (osteocitos) y otras células accesorias de significado incierto, que, cuando finaliza su actividad, produce la unidad estructural ósea que forma normalmente el hueso, denominándose también osteona o sistema de Havers. (18,19)

El proceso se inicia cuando, por mecanismos mal conocidos, los precursores de los osteoclastos son atraídos a un lugar determinado del hueso (fase de activación), se transforman en osteoclastos maduros, y comienzan a resorber hueso (**fase de resorción**). En el esqueleto cortical, los osteoclastos se desplazan longitudinalmente

a lo largo del hueso labrando una cavidad que tiene forma de túnel (cono de apertura), mientras que en el hueso trabecular la zona resorbida no es tuneliforme sino que tiene un aspecto de surco sinuoso que al corte ofrece una imagen lacunar (laguna de Howship). Tras un periodo de aparente inactividad (fase de inversión), van llegando a esta zona los precursores osteoblásticos que proliferan y se diferencian a osteoblastos. Inicialmente los osteoblastos sintetizan los componentes orgánicos de la matriz ósea (osteoide) que se mineraliza unos 15 días después (**fase de formación**). En el seno de este tejido óseo renovado van quedando enterrados los osteoblastos, que se transforman así en osteocitos. Las fases de resorción y de inversión duran unas dos semanas cada una, mientras que la fase de formación es más lenta y dura unos tres meses. Al finalizar el proceso de remodelación, los osteoblastos que se encuentran en las superficies óseas se transforman en células de revestimiento, que tapizan dichas superficies y las separan del medio interno (**fase de reposo**). (20)

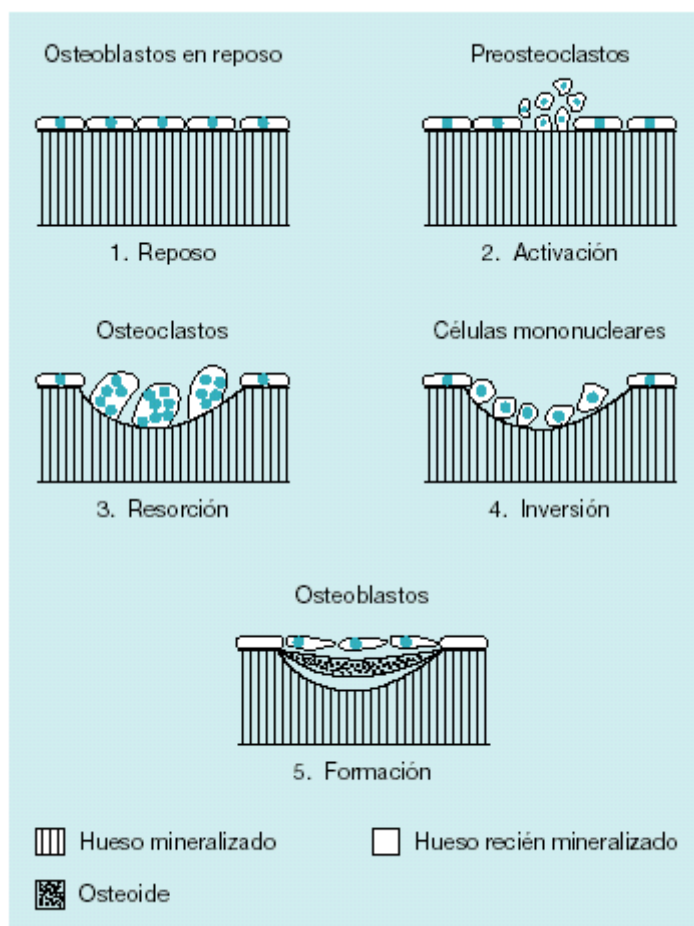


Fig. 1: Fases de remodelación ósea, Cedida por Dr. Olmos Martínez JM, en Osteopatías metabólicas. En: Rodés J, Guardia J eds. Medicina Interna. Barcelona. Masson SA. 2004; 2704-2723

El proceso de remodelación se lleva a cabo en las superficies óseas, fundamentalmente en la endostal. En condiciones normales, las unidades de remodelación renuevan al cabo del año un 3-4% del hueso cortical y un 25-30% del trabecular. Se calcula que en un momento determinado están activos entre 1,5 y 2 millones de unidades, no sólo en distintos lugares, sino en distintos momentos funcionales.

La diferencia entre la cantidad de hueso que se destruye y la que se forma en cada una de las BRU se conoce como "**balance óseo**". En condiciones normales, su valor es cero hasta los 30-40 años, pero a partir de esta edad hay un ligero balance negativo de aproximadamente un 3%, que explica la pérdida de masa ósea que se produce con la edad. La velocidad de renovación ósea, o lo que es lo mismo, el volumen de hueso renovado en la unidad de tiempo, se conoce con el término de "recambio" o "turnover óseo" (21)

Antes de que comience la **fase de resorción**, los osteoclastos deben atravesar la membrana celular que tapiza el hueso y fijarse a él. Para ello, los osteoblastos de revestimiento se retraen dejando huecos a través de los cuales pasan los osteoclastos.

Tras establecer contacto con la matriz ósea, las células osteoclásticas se fijan al hueso gracias a la afinidad de una integrina presente en la superficie de los osteoclastos y por determinadas proteínas de la matriz ósea (vitronectina, fibronectina), lo que permite a estas células adoptar la típica configuración que caracteriza al osteoclasto activo, con el borde rugoso o "en cepillo".

Tras fijarse a las superficies óseas, los osteoclastos maduros comienzan a resorber hueso. El mecanismo principal de disolución del componente mineral, que precede al de las fibras colágenas, está mediado por la secreción de hidrogeniones. Los H⁺ proceden de la transformación previa de CO₂ y H₂O en CO₃H₂, gracias a la acción de la anhidrasa carbónica, enzima presente en los osteoclastos. La secreción de H⁺ facilita la disolución del cristal de hidroxapatita y, además, crea las condiciones de pH idóneas (pH: 4,5) para que actúen las enzimas lisosomiales que disuelven la matriz orgánica. La más importante de ellas es la catepsina K, aunque también colaboran en este proceso otras proteinasas como las metaloproteinasa 2, 9 y 13 que se encuentran enterradas en la matriz, por lo que también se las conoce con el nombre

de matrixinas. Las sustancias liberadas del hueso pasan al interior del osteoclasto, que las procesa. Finalmente acabarán alcanzando la sangre. Tras finalizar su actuación, los osteoclastos desaparecen por apoptosis .(20)

Una vez finalizado el fenómeno de resorción, la superficie ósea queda libre de células, excepto por la presencia de unos pocos fagocitos mononucleares cuya estirpe se ha venido considerando macrofágica, aunque podría ser osteoblástica, y que, además de limpiar la cavidad, tiene la función de formar la línea de cementación sobre la que se depositará el hueso nuevo. Es la **fase de inversión**, durante la cual probablemente se establecen señales que reclutan osteoblastos. Tras este periodo de aparente inactividad van llegando al hueso los precursores de los osteoblastos que proliferan y se diferencian a osteoblastos maduros llenando con nuevo tejido óseo el hueco previamente labrado por los osteoclastos. Durante este proceso de diferenciación se van activando y expresando en los osteoblastos distintos genes (fosfatasa alcalina, colágeno tipo I y osteocalcina) de forma sucesiva. No se conocen con exactitud los mecanismos íntimos que determinan el “acoplamiento” entre la actuación de los osteoblastos y la de los osteoclastos, aunque se cree que intervienen algunos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGFBeta), y los factores de crecimiento similares a la insulina tipo 1 y 2 (IGF1 e IGF2), o las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) que, enterrados en la matriz ósea al formarse la misma, son liberados desde ella cuando es destruida .

Por tanto, gracias al proceso de acoplamiento, los precursores de los osteoblastos son atraídos hacia el hueso, en donde proliferan y se diferencian transformándose en osteoblastos maduros. Se desarrolla así la cuarta fase o de **formación** en la que los osteoblastos sintetizan y depositan la matriz osteoide que posteriormente se mineralizará. Inicialmente los osteoblastos sintetizan los componentes orgánicos de la matriz ósea u osteoide (compuesta por colágeno-90%-, proteínas y proteoglicanos) que se depositan ordenadamente en forma de laminillas concéntricas (hueso cortical) o paralelas (hueso trabecular). Tras un intervalo de diez a quince días, comienza a depositarse en dichas laminillas cristales de fosfato cálcico, produciéndose la mineralización de la matriz recién formada. Se considera que aproximadamente la mitad de los osteoblastos formadores de hueso mueren por apoptosis. La otra mitad, o bien se transforma en osteoblastos de superficie recubriendo el hueso recién

formado, o bien, a medida que forman hueso, quedan enterrados en él, transformándose en osteocitos.

Los osteocitos se mantienen en contacto entre sí y con las células de la superficie ósea mediante una red de prolongaciones citoplasmáticas alojada en un sistema canalicular existente en el seno del tejido óseo.

El proceso de remodelación, junto a la función primordial de permitir al esqueleto mantener sus características de órgano de soporte, está al servicio de otros fenómenos biológicos de gran interés. En primer lugar, permite modificar la forma del hueso, para adaptarse a los cambios de las necesidades mecánicas. Además, interviene en la regulación de la calcemia. Por otra parte, se ha demostrado su importancia en el mantenimiento de las células madres hematopoyéticas, alojadas en la médula ósea junto a la superficie trabecular. Finalmente, se ha señalado su intervención en la homeostasis del equilibrio ácido-base.(22,23)

Células de la unidad de remodelación ósea.

Ya hemos comentado que los principales protagonistas celulares de la unidad de remodelación ósea son los osteoclastos y los osteoblastos.

1.Osteoclastos.

El osteoclasto es una célula multinucleada, producto de la fusión de precursores mononucleares (preosteoclastos), mediante la participación, entre otros factores, de la proteína DC-STAMP. Su origen es hematopoyético, derivando de una célula que es precursor común del osteoclasto y el macrófago. Para destruir hueso adopta una morfología especial(24,25)en virtud de la cual la parte de la membrana de la célula que se pone en contacto con aquél adopta un carácter rugoso, que en las imágenes histológicas se describe como “borde en cepillo”. Dicho borde está constituido por unas microvellosidades a las que se vierten hidrogeniones y enzimas (principalmente catepsina K) con capacidad para destruir el hueso. Los hidrogeniones eliminan el componente mineral, y los enzimas el colágeno. A fin de que dichas sustancias permanezcan entre el osteoclasto y la superficie ósea desarrollando su función, en la periferia de la zona rugosa se forma un anillo cuya superficie tiene la propiedad de unirse íntimamente al hueso; el resultado es que en el interior de dicho anillo queda un espacio sellado, del que los hidrogeniones y los enzimas no pueden

escapar. El anillo está principalmente constituido por actina, y la razón por la que su superficie tiene apetencia por el hueso es que posee moléculas de integrina $\alpha_v\beta_3$, que tienden a unirse a secuencias RGD (arginina-glicina-aspartato) presentes en diversas proteínas del hueso (vitronectina, fibronectina, osteopontina).

En el desarrollo del osteoclasto y en su activación funcional es primordial un receptor de superficie denominado RANK (receptor activador del factor Nuclear Kappa B). Sobre él actúa una molécula conocida como “ligando del RANK” o RANKL presente en la membrana de células de estirpe osteoblástica (precursores de los osteoblastos y células mesenquimales del estroma medular). La interacción RANK-RANKL implica por tanto un contacto directo célula-célula. No obstante, el RANKL está ocasionalmente presente en forma soluble. Para la activación del osteoclasto es necesario, junto al RANKL, otra molécula, el M-CSF (macrophage-colony stimulating factor), para la que el osteoclasto también posee un receptor específico (c-fms). El M-CSF es formado también por células de estirpe osteoblástica, pero no está unido a la membrana celular, sino que es un factor soluble. Por otra parte, también actúan sobre el osteoclasto sustancias originadas en otros tipos celulares; de ellas, una son activadoras como TNF (tumour necrosis factor), VEGF-C (Vascular endotelial growth factor) y otras inhibidores (calcitonina). La propia interacción del osteoclasto con la matriz ósea aumenta su supervivencia.

La estimulación de los osteoclastos por el RANKL da lugar a la activación de diversas vías de señalización intracelular (NF κ B Nuclear factor Kappa B y varias MAPK (mytogen-activated protein kinase)(26,27)

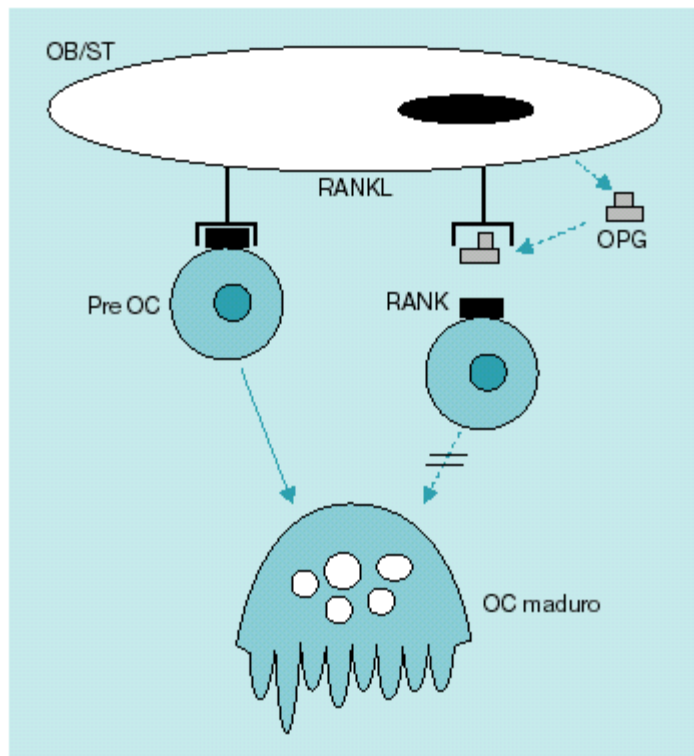
Una proteína característica de los osteoclastos es la fosfatasa ácida resistente al tartrato (FART), cuyo papel fisiológico no está bien definido.

Los osteoclastos están implicados en otras funciones, además de en la estrictamente osteorresortiva. Algunas tienen que ver con la propia homeostasis ósea, como su capacidad para estimular osteoblastos, sobre la que volveremos más adelante. Por otra parte, regulan la egresión de la médula ósea de células madre hematopoyéticas (en lo que están implicados determinados receptores y la secreción de enzimas proteolíticos), y pueden intervenir en fenómenos inmunes en procesos inflamatorios.

2. Osteoblastos

Los osteoblastos tienen un origen mesenquimatoso, y poseen precursores comunes con células como el fibroblasto, el miocito o el adipocito. La diferenciación a osteoblastos de sus precursores exige la presencia en ellos de los factores de transcripción runx 2, osterix, ATF4 (o CREB 2) y AP1 (factor de transcripción heterodimérico compuesto de proteínas de las familias Fos y Jun). Poseen un potente aparato ribosomal, acorde con la intensa síntesis de proteínas que desarrollan. De ellas, la más importante cuantitativamente es el colágeno, pero sintetizan también otras proteínas de función no siempre bien conocida, entre las que debe señalarse, por ser la más conocida, la osteocalcina. Además de sintetizar proteínas, el osteoblasto dirige la mineralización ósea. El tejido óseo no mineralizado se denomina "osteoides", y está formado por capas que se van sintetizando de la profundidad a la superficie, estando definidas por la distinta orientación de las fibras de colágeno en cada una de ellas. Su mineralización se realiza progresivamente desde las capas más profundas a las superficiales, tras un tiempo de maduración del osteoide. La fosfatasa alcalina es una proteína de los osteoblastos que interviene en el proceso de mineralización destruyendo un inhibidor de la misma, el pirofosfato, con lo que además aumenta la concentración local de fosfato.

De forma un tanto sorprendente, el osteoblasto tiene, junto a la función osteoformadora que acabamos de comentar, una función reguladora de la destrucción ósea. Según hemos dicho antes, el osteoblasto –o sus precursores- poseen capacidad para producir sustancias que estimulan al osteoclasto. El RANKL es la más representativa, aunque no la única. El osteoclasto, además, produce una sustancia – la osteoprotegerina (OPG)(28), que presenta afinidad por el propio RANKL, de forma que se une a él impidiendo que este acceda al RANK, y por tanto evitando la estimulación del osteoclasto. En definitiva, el comportamiento del osteoclasto varía con la relación RANKL/OPG. Numerosos factores que actúan sobre el osteoclasto (PTH, 1,25 (OH)₂D, estrógenos...) lo hacen, al menos en parte, de forma indirecta, a través del osteoblasto, modificando esta relación RANKL/OPG. El osteoblasto no sólo tiene capacidad para estimular al osteoclasto (función que desarrolla cuando se inicia la actividad de una unidad de remodelación), sino también para inhibirla (cuando los osteoclastos tienen que finalizar su actuación 2-3 semanas después), lo que llevan a efecto a través de la OPG, y del sistema de las efrinas (29)



Sistema RANKL, RANK, OPG. OB/ST, osteoblastos/preosteoblastos; Pre OC, preosteoclastos; OC maduro, osteoclasto maduro.

Fig 2: Imagen cedida por el D. Olmos Martínez JM, "Osteopatías metabólicas." En: Rodés J, Guardia J eds. Medicina Interna. Barcelona. Masson SA. 2004; 2704-2723

Aspectos osteoformadores del osteoblasto. La principal vía de señalización implicada—aunque no la única— se considera que es el sistema Wnt- β -catenina (30,31) Las proteínas Wnt disponen de un receptor de superficie en el osteoblasto, llamado Frizzled, para el que existe un correceptor (LRP5). Cuando dichas proteínas se unen al complejo Frizzled-LRP5, se evita que actúe un conjunto de proteínas citoplasmáticas cuya función es fosforilar a la β -catenina, para que se degrade en el proteosoma. Al evitar este efecto fosforilador, la β -catenina se acumula en el citoplasma y pasa al núcleo. En él da lugar a un aumento de los factores de transcripción "factor de las células T/factor estimulador de los linfocitos" (TCF/LEF), que estimulan los genes implicados en la formación ósea, incluyendo el runx 2.

Otras sustancias que estimulan la formación de hueso por el osteoblasto son las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el TGF- β (transforming growth factor), IGFs (insulin growth factor), FGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), endotelina, PTHrP (parathormone related peptide), etc.

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

Junto a las señales estimuladoras de la formación ósea deben mencionarse las inhibitoras, de las que en primer lugar deben recordarse las que antagonizan la vía Wnt- β -catenina, como la SFRP-1 (*Secreted Frizzled-Related Proteína 1*), el Dickkopf 1 (DKK1) o la esclerostina, a la que nos volveremos a referir enseguida. También debe mencionarse como inhibidor la serotonina intestinal, para la que se ha descrito esta función recientemente, y cuya síntesis está regulada por ligandos que actúan sobre el LRP5 de las células enterocromafines.

El osteoblasto, tras formar osteoide, puede permanecer tapizando la superficie del hueso recién sintetizado (osteoblastos de superficie o de revestimiento), puede quedar enterrado en el seno del hueso sintetizado a su alrededor (transformándose en una célula denominada "osteocito"), o puede morir por apoptosis. Esto último constituye el destino de la mayoría de los osteoblastos.

Los osteocitos⁽³²⁾ tienen prolongaciones que los unen entre sí y con los osteoblastos de superficie mediante "gap junctions". Se considera que desarrollan una función primordial en la remodelación ósea, estando implicados tanto en la puesta en marcha de la unidad de remodelación ósea como en su finalización. Lo primero se lleva a cabo por mecanismos mal conocidos, pero que se supone que consisten en la detección de las alteraciones producidas en el hueso (microfracturas), a raíz de lo cual envía una señal a la superficie ósea para que se activen los osteoclastos. Otro

tanto ocurre cuando sufren apoptosis. Es probable que más bien los osteocitos estén continuamente enviando a la superficie ósea señales de inhibición de los osteoclastos, y que en realidad lo que ocurra sea que tras detectar la lesión ósea, dejen de enviarlas. Por otra parte, como decíamos, el osteocito parece estar también implicado en la finalización de la actuación de la unidad de remodelación una vez que esta ha formado la cantidad de hueso necesaria. Esta función la llevaría a cabo mediante la síntesis de esclerostina, una sustancia que alcanzaría en la superficie a los osteoblastos formadores de hueso, donde inhibiría el sistema Wnt- β catenina por unirse al correceptor LRP5 y bloquearlo.

La apoptosis de los osteocitos, además de determinar el inicio de la resorción ósea, produce por si misma un aumento de fragilidad por razones mal conocidas. Entre los fenómenos que determinan apoptosis de los osteocitos deben señalarse, además de la falta de estímulo mecánico, la falta de estrógenos y los glucocorticoides.

Regulación de la remodelación ósea

La remodelación ósea está sometida a regulación por una serie de factores que estimulan o inhiben al osteoclasto o el osteoblasto, algunos de los cuales han sido mencionados en la descripción que acabamos de hacer de estas células.

a) Puesta en marcha de la unidad de remodelación. Destrucción ósea.-

Como hemos señalado ya, se considera que cuando los osteocitos detectan la necesidad de que una parte del hueso sea renovada (33), envían señales estimuladoras (o dejan de enviar señales inhibitoras) a la superficie ósea, de forma que se inicia la osteoclastogénesis. Se supone que esas señales son recibidas por células de estirpe osteoblástica, que responden sintetizando factores quimiotácticos para los precursores de los osteoclastos produciendo RANKL y otras sustancias activadoras de la osteoclastogénesis y de los osteoclastos maduros, y liberando una colagenasa que prepara la superficie ósea para que comience la resorción. Es posible que el RANKL y el M-CSF también sean producidos por los propios osteocitos, de la misma forma que también se ha considerado la posibilidad de que los cuerpos

apoptóticos de los osteocitos puedan aumentar la formación de los osteoclastos. Se ha señalado también que los preosteoclastos atraídos por los agentes quimiotácticos a los lugares en que se va a poner en marcha una unidad de remodelación, pueden encontrarse alojados, ya parcialmente activados, en nichos próximos a la misma, desde los cuales se desplazarían hasta ella.

b) Fase de inversión. Fenómeno de acoplamiento.-

Una vez que se ha destruido la cantidad de hueso adecuada, debe frenarse la actividad de los osteoclastos, que finalmente mueren por apoptosis, y estimularse al de los osteoblastos. El hecho de que los osteoblastos se activen en el mismo lugar en que previamente han actuado los osteoclastos, y a continuación de ellos, constituye un fenómeno que se conoce como “acoplamiento”, o adecuación temporo-espacial entre la acción de los osteoclastos y la de los osteoblastos. Los mecanismos responsables no están establecidos con seguridad, pero se consideran diversas posibilidades, todas ellas compatibles entre sí:

i/ Sustancias liberadas de la matriz ósea.- Durante la formación de la matriz ósea quedan enterradas en ella, en forma inactiva, sustancias sintetizadas por los propios osteoblastos o procedentes de la circulación, que con la resorción ósea se liberan y se activan, desarrollando un efecto modulador de la actividad de las células óseas. La mejor conocida es el TGF- β que por una parte inhibe a los osteoclastos, y por otra atrae (efecto quimiotáctico) precursores de los osteoblastos y estimula su proliferación. Otras sustancias liberadas de la matriz ósea y estimuladoras de los osteoblastos son los IGFs, BMPs, FGF y el PDGF.

ii/ Liberación por los osteoclastos de sustancias estimuladoras de los osteoblastos.- Aunque mal conocidas, se incluye como probable candidata dentro de este apartado la cardiotrofina (que señala a través de la glicoproteína 130).

iii/ Mecanismos dependientes de un contacto célula-célula.- En la proximidad de los osteoclastos existen células de estirpe osteoblástica, con las que establecen contacto. Dicho contacto se ve favorecido por la existencia de una capa de células de dicha estirpe (del tipo de los osteoblastos de revestimiento) cubriendo el espacio que ocupa la unidad de remodelación, a la que solemos referirnos con el término de “dosel” (*canopy* en la literatura anglosajona). Las células de este dosel pueden

encontrarse próximas a los osteoclastos. Es incluso posible que algunas células del dosel sean precursores de los osteoclastos (una variante de macrófagos que algunos autores llaman “osteomac” –de *osteal macrophages*-)

Por otra parte, al espacio en remodelación limitado por el hueso y el dosel tienen acceso vasos sanguíneos por los que pueden acceder al foco de resorción células precursoras de los osteoblastos. Otro factor que favorece el contacto célula-célula viene proporcionado por el hecho de que tanto los osteoclastos como los osteoblastos disponen de prolongaciones citoplasmáticas (similares a las de los osteocitos) que les permiten contactar aunque sus cuerpos celulares estén a cierta distancia.

Antes hemos señalado cómo, en la fase resortiva, la conexión osteoblastos-osteoclastos se traduce en la estimulación de los segundos por el RANKL producido en los primeros. En esta segunda fase de la evolución de la unidad de remodelación ósea, la relación RANKL/OPG cambia, y se produce un desplazamiento a favor de esta última, de forma que predomina la OPG y los osteoclastos son inhibidos. Este cambio es inducido, al menos en parte, por los propios osteoclastos. Efectivamente, los osteoblastos tienen un receptor de membrana (Notch) para el que los osteoclastos poseen varios ligandos, también situados en su membrana (Jagged y Delta). Se cree que la activación del receptor Notch promueve la síntesis de proteínas Wnt. El sistema Wnt- β -catenina determina el cambio en la relación RANKL/OPG a favor de esta además de estimular la diferenciación osteoblástica.

c) Formación ósea y finalización de la actuación de las unidades de remodelación.-

Una vez activados los osteoblastos, se produce la síntesis ósea. En ella parece darse un fenómeno de autoalimentación, ya que los osteoblastos sintetizan sustancias que les estimulan a ellos mismos de forma autocrina (IGF, TGF, FGF, BMP...). Una de las sustancias a las que hoy se da más importancia es la PTHrP (34,35), para la que el osteoblasto tiene un receptor (PTHR1) que es común para ella y la PTH. El efecto osteoestimulador de la PTHrP debe ser intermitente.

Cuando la síntesis ósea ya ha producido la cantidad de hueso adecuada, debe cesar. Esta tarea parece recaer también en los osteocitos. Estos reciben alguna información (tal vez mecánica) en virtud de la cual sintetizan esclerostina, que inhibe

la acción de las proteínas Wnt a través de su efecto en el correceptor LRP5. Es probable que intervengan otros mecanismos, algunos de ellos de carácter físico: un mecanostato que detecte que ya se ha formado la cantidad de hueso adecuada, o un mecanismo topográfico

Otros factores locales

Al margen de los factores implicados en el diálogo osteoclastos-osteoblastos (locales por definición), en la regulación de la remodelación ósea intervienen otros factores sintetizados en otros tipos celulares también presentes en el microambiente óseo: linfocitos, macrófagos, células endoteliales, e incluso las propias células mesenquimales (de las que derivan los osteoblastos). Por otra parte, pueden ser capaces de actuar tanto sobre el osteoclasto como el sobre el osteoblasto, en general en sentido opuesto (si inhiben uno, estimulan el otro), y por tanto un mismo resultado final (bien aumentando o bien disminuyendo la masa ósea). A veces su actuación sobre los osteoblastos acaba repercutiendo sobre los osteoclastos a través del sistema RANKL/OPG.

Estos factores suelen ser citocinas y factores de crecimiento(36-38) Unos determinan una disminución de la masa ósea, como es el caso de las denominadas citocinas inflamatorias –IL-1, TNF, IL-6-, que promueven la destrucción ósea, y otros su aumento, como la IL-4, los IGFs, las BMP, el TGF β , la PTHrP, etc.

Otros factores sistémicos

Los factores generales que intervienen en la regulación de la remodelación ósea suelen clasificarse en humorales (hormonas) y mecánicos.

i/ Hormonas.-

- PTH.- La PTH endógena parece desarrollar fundamentalmente un efecto estimulador de la destrucción ósea. Este es, al menos , el efecto que se ha comprobado para la PTH cuando se administra de forma mantenida. Tal efecto se desarrolla a través de los osteoblastos y la producción por los mismos de RANKL. En

cambio, su administración intermitente estimula la formación ósea (39)

- Estrógenos.- Los estrógenos desarrollan un efecto positivo sobre el hueso, a través de múltiples mecanismos (40,41) Por una parte, existen receptores para ellos tanto en los osteoclastos como en los osteoblastos, en los segundos de los cuales desvían la relación RANKL/OPG a favor de esta última. Por otra parte, inhiben la producción de citocinas osteorresortivas por los macrófagos y los linfocitos.

- Glucocorticoides.- Los glucocorticoides, a concentraciones fisiológicas, desarrollan un efecto permisivo sobre la formación ósea. A concentraciones farmacológicas, sin embargo, deprimen la actividad de los osteoblastos y, al principio, aumentan la de los osteoclastos, lo que da lugar a una disminución de la masa ósea. Los glucocorticoides disminuyen la osteoprotegerina.(42)

- Calcitonina.- La calcitonina es un potente agente antirresortivo, aunque tal vez juegue algún papel en la formación ósea, ya que ratones knock-out para la calcitonina presentan un aumento de formación ósea .(43)

- Serotonina.- Hemos señalado ya que la serotonina se ha revelado como un potente factor inhibidor de los osteoblastos. Su síntesis tiene lugar en las células enterocromafines, desde donde es vertida a la sangre. En ella, el 95% pasa al interior de las plaquetas. El 5% restante tiene acceso a los osteoblastos, que poseen receptores para ella. Nuestros conocimientos de los efectos de la serotonina sobre el hueso se encuentran aún en una fase muy preliminar.(44)

ii/ Factores mecánicos

La carga mecánica ejerce sobre el hueso un efecto positivo, y su ausencia (ingravidéz, encamamiento), un efecto negativo, incrementando el recambio y favoreciendo la destrucción ósea. Los osteocitos detectarían los cambios en la carga mecánica bien a través de modificaciones en el flujo del líquido que rodea sus prolongaciones en los canalículos donde están alojadas, bien a través del estímulo de estructuras que unen la superficie de las prolongaciones con la pared de dichos canalículos, en las cuales presumiblemente intervienen integrinas. Otros estudios sugieren la intervención de canales iónicos presentes en la membrana de los

osteocitos. (45,46)

El estímulo mecánico reduce la producción por los osteocitos de esclerostina, antagonista del LRP5. El estímulo mecánico parece inhibir también otro antagonista de la vía Wnt, el Dkk1. También está implicada la relación RANKL/OPG, tal vez en relación con las modificaciones en la β -catenina. Finalmente, se ha detectado también un aumento de osteopontina, en cuya ausencia (ratones *ko*) está disminuida la remodelación ósea producida en respuesta a los cambios mecánicos, lo que se ha puesto en relación con un posible efecto quimiotáctico de la proteína para los osteoclastos.

La PTH inhibe la esclerostina, ejerciendo por ello un efecto sinérgico con la β -catenina en la respuesta al estímulo mecánico.

Debe tenerse en cuenta que la sobrecarga mecánica, aunque en principio es anabólica, cuando es excesiva puede conducir a un aumento del recambio con pérdida ósea. La razón es que puede determinar una acumulación de microcracks.
(47)

2. METABOLISMO OSEO PERIMPLANTARIO

En la cirugía de inserción de los implantes, se produce inevitablemente una agresión al hueso y una rotura de vasos sanguíneos. Se forma una fina capa de necrosis ósea que proporciona estabilidad mecánica inmediata, pero que deberá ser reparada y sustituida por hueso sano. Esta remodelación secundaria será la definitiva o biológica.
(48)

Los monocitos migran desde los vasos sanguíneos a la matriz extracelular transformándose en osteoclastos, que inician la resorción de hueso necrótico. Este, libera proteínas morfogenéticas como la rh BMP-2, que induce la diferenciación de

pre-osteoblastos a osteoblastos, los cuales sintetizan la matriz ósea formando tejido osteoide a partir del día 15. Este hueso osteoide se va mineralizando poco a poco.

La importancia de la inmovilidad del implante es para que con el aumento de vasos sanguíneos, se induce al endostio y periostio a acelerar la osificación membranosa que ocurre en el hueso medular, mucho más rápida que el hueso cortical, lo cual confiere la estabilidad secundaria. (49)

El tipo de superficie implantaría y la forma influyen en la adhesión. En la fase inicial, al 3er día, las superficies rugosas reciben mejor que las lisas al coágulo de fibrina, que favorece la migración y adhesión celular de plaquetas, macrófagos, polimorfonucleares y células mesenquimales indiferenciadas. Entre la 2ª y 6ª semana es necesario que el coágulo de fibrina no se retire completamente de la superficie implantaría para favorecer el andamiaje osteoconductor.

Después de esta fase inflamatoria, diferentes proteínas se adhieren a la superficie implantaría para retener los osteoblastos inmaduros por medio de las integrinas. Estos, ya segregan osteocalcina, fosfatasa alcalina, TGF- β y prostaglandinas. Además del estímulo por hormonas y citoquinas, también funcionan estímulos mecánicos, como fuerzas compresivas moderadas, o de tracción controlada, que estimulan la regeneración ósea en el callo de fractura vía endocondral. Por contra, si esas fuerzas son excesivas la diferenciación será fibrosa y no osteogénica. (50)

2.1 ESTABILIDAD PRIMARIA VERSUS ESTABILIDAD SECUNDARIA

La estabilidad primaria se define como la ausencia de movilidad del implante en el lecho óseo en el momento de su inserción .

Los factores que intervienen son: tipo de hueso (cantidad/calidad), que es la que determina el tipo de técnica quirúrgica. También interviene el macrodiseño del implante.

La estabilidad secundaria es la formación y remodelación del hueso en la interfase implante hueso, y está influenciada por el tipo de superficie implantaría y el tiempo del proceso de cicatrización.

Si ocurren micromovimientos mayores de 150µm se produce una encapsulación fibrosa que hace móvil y doloroso al implante e impide su carga funcional. Esta fibrointegración es un término histológico. (51)

Cuando se forma hueso nuevo alrededor del implante disminuye la estabilidad primaria y aumenta la secundaria. Estos conceptos de estabilidad se relacionan con la posibilidad de cargar los implantes de forma temprana o diferida, y están relacionados con el grado de oseointegración.

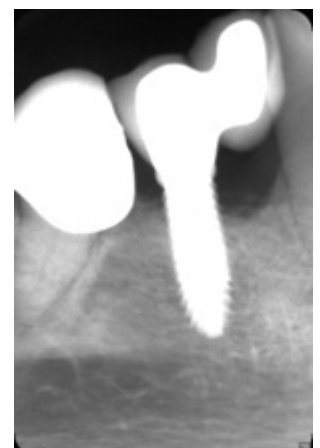
La valoración clínica de la estabilidad se basa en criterios mecánicos y no histológicos. La medida del grado de osteointegración se ha realizado con diferentes métodos, algunos de ellos con un valor predictivo muy bajo, por ser subjetivos, como la ausencia de movilidad, sonido mate, dolor a la percusión, etc...

2.2 METODOS para evaluar LA ESTABILIDAD PRIMARIA

Se divide en Métodos invasivos y no invasivos. Entre los primeros se encuentran los estudios histomorfométricos que evalúan la cantidad de hueso y la calidad, en contacto con el implante, pero hay que sacrificar al animal o extraer el implante con trefina, para ello. La otra prueba invasiva es la medida del torque de desinserción de los implantes, que mide la fuerza de torsión necesaria para retirar un implante, pero no se realiza en humanos. La medición de la movilidad lateral es más útil que la medición de la movilidad rotacional como indicador del resultado óptimo a un tratamiento. Un implante móvil que rota puede ser lateralmente estable y las pruebas de torque inverso no miden –o no tienen en cuenta- la movilidad lateral.(52)

Entre los métodos no invasivos, tenemos la radiología. Tiene poca sensibilidad para ver la interfase hueso-implante a nivel bioquímico, para demostrar la falta de oseointegración. Permite ver la altura de cresta ósea pero sólo en sentido mesiodistal y, la presencia de radiolucidez alrededor del implante, pero sin poder estandarizar los diversos aparatos que existen(53)

Figura 3: Control con RVG de la paciente nº 6 de caso-estudio



2.2.1 Periotest

El **Periotest**® (Siemens Medycal System Inc.,Charlotee,NC) mide la estabilidad de los implantes por vibración transitoria. Primero se utilizó para ver la movilidad dentaria, pero luego mucho más con los implantes. Consta de una punta metálica que se desplaza con movimiento de vaivén percutiendo sobre el implante o la corona 16 veces en 4 segundos. Se registra en forma acústica y óptica como valor Periotest (VPT) ente -8 y +50, siendo los valores negativos indicadores de una interfase dura, y por encima de +7 sería interfase blanda. La sensibilidad de este método para los implantes no es muy alta, es de un valor predictivo aproximado entre 60-70% , es decir se identificaron entre 60-70 % de implantes que no estaban oseointegrados; en cambio hay casi un 100% de identificación correcta en los que si están integrados. (54)



Figura 4: Uso del Periotest sobre implantes dentales

2.2.2 Analisis de frecuencia de resonancia (OSTELL®)

En el año 1996, Meredith et al. del Reino Unido, publicó los primeros estudios con análisis de Frecuencia de Resonancia y el primer aparato de Osstell fue desarrollado por la empresa Sueca Integration Diagnostics AB en el año 2000. (7)

El fundamento consiste en la aplicación de una onda sinusoidal generada por el analizador con determinada frecuencia hacia el implante a través de un transductor. Al recibir esta onda, el implante vibra en su lecho y cuando se alcanza un pico se le llama el valor de frecuencia de resonancia. Valora la interfase hueso-implante. Cuanto

mayor es la rigidez, mayor es la frecuencia de resonancia. Este valor, al principio se midió en kHz entre 3500 y 8500 pero luego se trasladó a una escala centesimal llamada ISQ (Implant Stability Quotient) con valores de 0 a 100, siendo los más altos indicativos de mayor estabilidad del implante.

El transductor o "Smartpeg" se atornilla al implante o al pilar con una fuerza de 5-10 Ncm. Estos transductores existen con diferente paso de rosca para la mayoría de las casas de implantes. Los transductores están calibrados por el fabricante y se pueden enviar los datos a un ordenador. Tiene una vida activa limitada a 10 usos, para garantizar mediciones fiables, y no se pueden esterilizar.

No debe haber interposición de tejido blando entre el smartpeg y el implante y las medidas deben hacerse en sentido perpendicular al maxilar, bucolingual o bucopalatino. Las mediciones se almacenan en casillas de memoria numeradas. Uno de los inconvenientes con el transductor original fue que era sensible a la estabilidad del implante solo en la dirección en que estaba montado. Puesto que el transductor se puede montar en cualquier dirección si existe suficiente espacio para ellos y ya que la estabilidad era distinta en diferentes direcciones, el resultado podía variar dependiendo de la dirección en que este se montaba. El transductor original ha sido sustituido por una versión multidireccional. El smartpeg tiene dos frecuencias de resonancia fundamentales; vibra en dos direcciones, perpendiculares entre sí. Una de las vibraciones es en la dirección en la que el implante es más estable y la otra en la que lo es menos. De esta manera, se proporcionan dos ISQ, uno más alto y el otro más bajo. Por ejemplo, un implante que conlleve riesgos bucales puede mostrar un valor bajo, reflejando la falta de hueso en la dirección buco-lingual y un valor alto, reflejando el buen soporte óseo en la dirección, mesial-distal.

Un implante con movilidad clínica no debe ser medido puesto que registrará valores no válidos.

La escala ISQ hace posible establecer un rango clínico estándar, dentro del cual se establecen valores de estabilidad para obtener resultados de tratamiento de éxito. Se han llevado a cabo varios estudios basados en las mediciones del RFA y de la escala ISQ. Arrojan indicaciones válidas según las cuales la estabilidad aceptable ocurre sobre los 55 ISQ hasta los 85 más o menos, con un nivel medio de 70. (55)

Friberg et al en 1999,(56)demostraron que la estabilidad de los implantes colocados en

hueso poco denso aumentaba en función del tiempo y también , relacionaron el torque de inserción y los valores de Osstell®.

Barewall et al en 2003,(57) midieron los ISQ de implantes Staumann en el momento quirúrgico y hasta la 10^a semana, constatando que la menor medida fue a las 3 semanas en el hueso tipo IV y subiendo hasta la 10^a semana, sin haber ninguna modificación en la estabilidad independientemente del tipo de hueso a partir de la 5^a semana.

Ya en la discusión veremos multitud de artículos que aprueban el uso del análisis de frecuencia de resonancia para evaluar el grado de oseointegración de los implantes y predecir su posible fracaso.

Figura 5:Smartpeg sobre implante

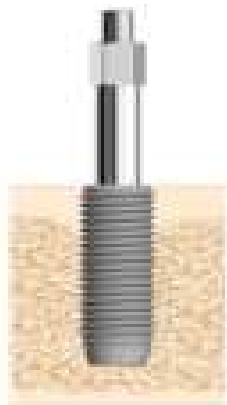




Fig 6: Osstell ISQ ®

3.OSTEOPOROSIS

3.1 Concepto

No existe una definición universalmente aceptada de osteoporosis. Una de las más convincentes es la propuesta por los NIH (National Institute of Health) en 1993 , (58)de acuerdo con la cual la osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del hueso, lo que determina un aumento de la fragilidad ósea y una mayor tendencia a las fracturas. La pérdida de masa ósea y el deterioro de la microarquitectura son consecuencia de una alteración en el fenómeno de renovación ósea, cuyo protagonista fundamental es la llamada “unidad de remodelación ósea”. La osteoporosis no es por tanto, en definitiva, sino una alteración funcional de esta unidad.

Con posterioridad a la definición de la NIH, se ha sentido la necesidad de introducir un nuevo concepto, el de calidad ósea (59)que no queda recogido en la misma. Dicho concepto engloba tanto los aspectos relacionados con la estructura del hueso como los relacionados con las características del tejido óseo (“propiedades intrínsecas del material óseo”). Es posible que en la tendencia a las fracturas de la osteoporosis intervenga una alteración en la calidad del material óseo, pero en general su importancia –en relación a la de la masa ósea y a la de los aspectos

estructurales- es menor. Por ello puede aceptarse que la definición antes señalada sigue siendo válida.

Hasta hace unos años se tendía a reservar el diagnóstico de osteoporosis para aquellas situaciones en las que ya estaban presentes las fracturas. Sin embargo, en 1994 un grupo de expertos de la OMS propuso unos criterios diagnósticos basados en la determinación de la densidad mineral ósea (DMO). Las mujeres postmenopáusicas de raza blanca con valores de densidad ósea inferiores a la media juvenil en más de 2,5 DE ($T < -2,5$ DE) deben diagnosticarse de osteoporosis aunque no tengan fracturas, reservando el término de osteoporosis establecida o grave para aquellas situaciones en que también haya fracturas. Cuando la densidad ósea se encuentra entre -1 y $-2,5$ DE, se habla de osteopenia.

Recientemente el grupo de expertos de la OMS ha propuesto utilizar los mismos criterios para los varones. Sin embargo, en las mujeres de otras razas no existen aún criterios definidos.

Aunque estos puntos de corte se establecieron fundamentalmente a efectos epidemiológicos, se han difundido ampliamente y a menudo se utilizan en la actualidad con intención diagnóstica, o incluso terapéutica, a pesar de que no fue ése el objetivo con que se establecieron y, por tanto, su empleo con dicho fin resulta problemático.

Tabla 1: Clasificación de la osteoporosis por la OMS.

NORMAL
T-score > -1
OSTEOPENIA
T-score $< -1 > -2.5$
OSTEOPOROSIS
T-score < -2.5

La osteoporosis afecta principalmente a mujeres por encima de los 50 años,

3.2 Epidemiología

La osteoporosis, en su forma involutiva –con mucho la más frecuente-, es una enfermedad propia de las personas de edad avanzada que afecta especialmente a las mujeres. De acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por la OMS, si se considera simultáneamente la densidad ósea en las tres localizaciones típicas (muñeca, columna y cadera), se calcula que el 30% de las mujeres postmenopáusicas serían osteoporóticas. Este porcentaje coincide aproximadamente con el riesgo que tienen estas mujeres de padecer una fractura en cualquiera de estos tres sitios a lo largo de su vida. Cuando las mediciones sólo se efectúan en una de estas localizaciones, la prevalencia de la osteoporosis desciende al 15-20%, cifra que también es comparable con el riesgo que presentan las mujeres postmenopáusicas de sufrir alguna de estas fracturas en concreto. (p.ej., de cadera) durante el resto de su vida.(58)

En España se calcula que 2 millones de mujeres y 800.000 varones presentan osteoporosis. En un estudio de Díaz Curiel y cols.(60), en el que se realizó DXA a 1.305 mujeres españolas entre 20 y 80 años, se encontró una prevalencia de osteoporosis en mujeres >50 años del 26,07% (IC 95%, 22,57-29,57%).

Más recientemente, en el estudio FRAVO (Fractura vertebral osteoporótica y factores de riesgo asociados en Valencia), se analizó durante 2006 y 2007 una cohorte de 1758 mujeres mayores de 50 años en un área de Valencia para estimar la prevalencia de fracturas vertebrales y osteoporosis densitométrica. La prevalencia general de fracturas vertebrales fue de 21,4% aumentando en los tramos de edad hasta 46% en las mujeres mayores de 75 años. La prevalencia de osteoporosis densitométrica en columna o cadera fue del 31,8% y la de osteopenia del 50,2%. Como cabía esperar, la prevalencia de osteoporosis aumentaba con la edad hasta llegar al 49,3 % en las mujeres mayores de 75 años. La osteopenia no estaba asociada al aumento de prevalencia de fractura vertebral, mientras que con osteoporosis el riesgo aumenta varias veces con mayores edades (hasta 13 veces más en mujeres mayores de 75 años). {(61)

En otro estudio llevado a cabo en Cantabria (la Cohorte de Camargo),(62) la prevalencia de osteoporosis densitométrica se situó en el 24% en las 2111 mujeres estudiadas (tomando como población de referencia en la cadera la del Third National Health and Nutrition Survey –NHANESIII-).El 21% presentaban valores compatibles con osteoporosis en columna lumbar (CL), mientras que en el cuello femoral (CF) y la cadera total (CT) el porcentaje de osteoporosis alcanzó el 8% y el 3%, respectivamente. La prevalencia de osteopenia en cualquiera de las tres localizaciones alcanzó el 55%. En los varones, la prevalencia de osteoporosis en CL fue del 12%, en el CF del 3% y en CT del 1%. La prevalencia global (CL, CF o CT) alcanzó el 13%, mientras que la de osteopenia fue del 50%

Epidemiología de las fracturas

La pérdida de densidad ósea, por sí misma no provoca síntomas, mientras que las fracturas constituyen las únicas consecuencias clínicas de la enfermedad. Las fracturas osteoporóticas, también denominadas fracturas por fragilidad, pueden producirse en cualquier localización esquelética si excluimos la calota y los huesos de la cara, aunque las más reconocidas son las que afectan a las vértebras toracolumbares, el tercio proximal del fémur (también denominadas fracturas de cadera) y la fractura del tercio distal del radio (fractura de Colles).

Hay abundante bibliografía sobre la epidemiología de la fractura de cadera en España (62,63).La tasa de fractura de cadera referida a la población mayor de 50 años, es de alrededor de 150-250 casos/100.000, siendo la relación mujer/hombre mayor de 2. Estas cifras son relativamente bajas si se comparan con las de los países nórdicos o anglosajones (300-1.000/100.000) . La incidencia aumenta exponencialmente con la edad a partir de los 70-75 años y se calcula que 1 de cada 3 personas mayores de 80 años sufre o ha sufrido una fractura de cadera. En consecuencia, dado el aumento en la esperanza de vida que tiene lugar en las sociedades occidentales, el número de pacientes que sufren una fractura de cadera ha aumentado notablemente en los últimos años. Así, en un estudio realizado en Cantabria se observó que las fracturas de cadera ocurridas en esta región se incrementaron en un 64% entre 1988 y 2002 (62). No obstante, conviene señalar que la mayoría de estos estudios epidemiológicos tienen un diseño transversal, basado en el análisis de los registros hospitalarios de los pacientes ingresados por presentar este tipo de fractura en un determinado periodo

(generalmente un año). De hecho sólo se ha publicado un estudio con un seguimiento prospectivo de una cohorte de sujetos españoles en el seno del proyecto europeo EVOS-EPOS (64,65)

La epidemiología de los aplastamientos vertebrales es peor conocida. Ello es probablemente debido a que en la mayoría de los casos (dos de cada tres) son asintomáticas y a la dificultad que en ocasiones entraña su diagnóstico, puesto que la fractura vertebral osteoporótica se define fundamentalmente por una disminución de la altura del cuerpo vertebral, y dicha pérdida constituye un continuo respecto al cual debe establecerse de forma consensuada un punto de corte para separar las situaciones de fractura de las de no fractura. En relación con ello, se han establecido diversos criterios de evaluación, que proporcionan resultados diferentes (66) Así, la prevalencia de fracturas vertebrales en personas mayores de 50 años se sitúa en España entre el 10% y el 25%, según el criterio radiológico utilizado. Es mayor en mujeres que en varones, aunque en menor medida que otras fracturas osteoporóticas, y aumenta con la edad, especialmente en las mujeres de más de 60-65 años.(67,68). En las mujeres postmenopáusicas y en los varones mayores de 50 años de Cantabria incluidos en esta cohorte, la prevalencia de fracturas vertebrales se situó entorno al 18% (62). Se han descrito cifras similares en las mujeres postmenopáusicas analizadas en el estudio FRAVO.

Al igual que sucede con la fractura de cadera, existen muy pocos datos derivados de estudios prospectivos que permitan valorar la incidencia de fracturas vertebrales en nuestro país. Naves et al (65) en una cohorte de 624 varones y mujeres mayores de 50 años de Oviedo seguidos durante 6 años, estimaron que la incidencia de fractura vertebral (siguiendo los criterios de Genant), rondaría las 1000 fracturas por 100.000 personas/año, cifra 4 veces superior a la de cadera y el doble que la de Colles .

La fractura del tercio distal del radio (fractura de Colles) es también frecuente, aunque sus características epidemiológicas son algo distintas. Predomina en mujeres, pero la edad de inicio es más temprana (en torno a los 55 años). En los varones la incidencia no varía prácticamente con la edad (69). También en el caso de la fractura de Colles, los estudios epidemiológicos realizados en nuestro país son escasos (65,70).En el estudio ECOSAP, llevado a cabo en 5.195 mujeres mayores de 65 años de distintas regiones españolas , la prevalencia de fractura de Colles alcanzó el 7%, cifra similar

a la observada en la cohorte de Cantabria (6%)(62). También en este caso, la incidencia de fractura de Colles ha sido estudiada en contadas ocasiones en nuestro medio. En el trabajo de Naves et al (65), la tasa de incidencia en personas mayores de 50 años se acercó a los 800 casos por 100.000 personas/año en el caso de las mujeres, siendo sensiblemente inferior en los varones (140 por 100.000 personas/año). Resultados similares se obtuvieron en las mujeres del estudio ECOSAP (887 casos por 100.000 mujeres/año) .(71)

Por otro lado, tampoco existen prácticamente datos sobre otras fracturas apendiculares, además de la fractura de cadera y la de Colles. En el estudio ECOSAP, al que nos hemos referido con anterioridad, la prevalencia global de fractura osteoporótica después de los 35 años alcanzó el 20%, siendo la fractura de Colles la más frecuente (7%), seguida de la de húmero y peroné (3% en ambos casos) (65,70). En Cantabria (Cohorte Camargo), la prevalencia de fracturas después de los 40 años en mujeres postmenopáusicas alcanzó el 16%, siendo también la fractura de radio la más frecuente (6%). Finalmente, en el estudio FRODOS llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas de la provincia de Barcelona, la prevalencia de fracturas en la postmenopausia alcanzó el 17% (72).

Por otra parte, las fracturas osteoporóticas ocasionan una importante morbilidad y mortalidad. La mortalidad por fractura de cadera se estima en un 20% al cabo del primer año, teniendo lugar la mayor parte de los fallecimientos en los primeros meses siguientes a la fractura. Además, entre un tercio y la mitad de los pacientes que sobreviven a la fractura no vuelven a andar y se hacen dependientes de terceros. Los pacientes con fracturas vertebrales tienen un exceso de mortalidad del 20% a los cinco años, más atribuible a enfermedades concomitantes que a la propia fractura.

3.3 Factores de riesgo

Los factores de riesgo de la osteoporosis son muy numerosos aunque no todos se asocian a la enfermedad con la misma fuerza (**ver tabla 2**).

Por otra parte, la asociación puede tener lugar con uno u otro de los aspectos de la enfermedad (disminución de masa ósea, alteración de la calidad) o con ambos. Los mejor conocidos son los relacionados con la disminución de la masa ósea.

Enunciamos a continuación los diversos factores de riesgo que se han considerado en varias guías clínicas de tratamiento de la osteoporosis.

Factores	Riesgo asociado	Riesgo relativo (IC del 95%)	Nivel de evidencia
Factores de riesgo óseo			
> 2 fracturas vertebrales previas	Fractura vertebral	11,8 (5,1-22,6)	1b
Descenso DMO* por cada -Δ DE	Fractura de fémur	3,8 a 5,8 (2,2-9,5)**	
	Fractura vertebral	1,6 (1,3-1,9)	1b
1 ó 2 fracturas vertebrales previas	Fractura vertebral	3,6 (2,5-5,2)	1b
Historia materna fractura fémur	Fractura de fémur	1,8 (1,2-2,7)	1b
Sedentarismo	Fractura de fémur	1,7 (1,2-2,4)	1b
Cualquier fractura a edad > 50 años	Fractura de fémur	1,5 (1,1-2,0)	1b
Edad (cada 5 años)	Fractura de fémur	1,4 (1,2-1,6)	1b
Estatura (a los 25 años, por cada 6 cm)	Fractura de fémur	1,3 (1,1-1,5)	1b
Consumo elevado de proteínas	Fractura de fémur o fractura de antebrazo	1,22 (1,04-1,43)	1b
Hábito de fumar	Fractura de fémur	1,17 hasta 2,08 (1,05-2,54) según edad	2a
Fractura previa de antebrazo	Fractura de antebrazo	2,58 (1,84-3,72)	2b
Marcadores de remodelado	Fractura de fémur	1,39-2,3	2b
Nivel indetectable estradiol y SHBG	Fractura de fémur	6,9 (1,5-32)***	
	Fractura vertebral	7,9 (2,2-28)***	3b
Factores de riesgo de caída			
Uso prolongado de benzodiazepinas	Fractura de fémur	1,6 (1,1-2,4)	1b
Incapacidad para levantarse de una silla	Fractura de fémur	1,7 (1,1-2,7)	1b
Frecuencia cardíaca > 80 lpm	Fractura de fémur	1,7 (1,1-2,0)	1b
Factores protectores			
Consumo de alcohol, 5 a 7 dosis/semana****	Fractura vertebral	0,65 (0,53-0,99)	2b
Ejercicio físico moderado	Fractura de fémur	0,64 (0,47-0,88)	2a
Ejercicio físico intenso	Fractura de fémur	0,64 (0,45-0,89)	2a

Numerosos factores pueden afectar simultáneamente el metabolismo óseo y el riesgo de caída. * Diversas estimaciones. ** Varía en diferentes áreas medidas.
Ajustado por peso. *En edad superior a 50 años.

Tabla 2: Factores de riesgo de Osteoporosis. González Macías J, et al Guías de Práctica Clínica en la Osteoporosis Posmenopáusica, Glucocorticoidea y del Varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp, 2008; supl.1: pp 1-24.

La calidad ósea se define operativamente como todas las características del hueso, distintas de la masa ósea, que permiten su resistencia a la fractura: incluye la microarquitectura, el remodelado óseo, daño acumulado (microfracturas), mineralización, y la calidad del colágeno, por citar unas cuantas. Como hemos mencionado, no hay un método satisfactorio clínico para valorar la calidad, por tanto el diagnóstico de osteoporosis depende de la medida de la masa ósea.

Factores de riesgo extraóseos

No hay que olvidar que estos factores tienen gran importancia, dado que gran parte de las fracturas de cadera se producen como consecuencia de una caída, sobre todo en la población anciana.

Cálculo del riesgo de fractura

Utilizando algunos de estos factores de riesgo (edad, sexo, bajo IMC, fractura previa por fragilidad, historia de fractura de cadera en los padres, tratamiento con glucocorticoides, tabaco, alcohol, causas de osteoporosis secundaria, baja masa ósea), la OMS ha desarrollado una herramienta que valora la probabilidad a 10 años de sufrir una fractura de cadera o una fractura osteoporótica mayor (vertebral clínica, cadera, antebrazo y húmero). Esta herramienta se conoce con el nombre de FRAX™, y puede accederse a ella a través de Internet .(73)

El cálculo puede realizarse incluyendo o no los resultados de la densitometría. Las probabilidades pueden calcularse para varios países europeos (incluido España) y categorizarse según diferentes niveles de riesgo. A pesar de que no están definidos aún los umbrales de intervención en nuestro país, el umbral para cada edad se establece a un nivel de riesgo equivalente al asociado con una fractura previa y, por consiguiente, aumenta con la edad. En España este nivel se situaría entorno al 5% en el caso de una fractura mayor osteoporótica y del 1,5% en el caso de la fractura de cadera.

3.4 ETIOPATOGENIA

Ya hemos comentado que el hueso se renueva mediante la sucesión de fenómenos de destrucción y formación (remodelación ósea). A partir de los 30-40 años se aprecia un ligero balance negativo en cada unidad (la destrucción supera a la formación), que explica la pérdida fisiológica de masa ósea que acontece con la edad (0,5-1% anual). Esta pérdida puede ser todavía más notable si el número de BRU aumenta, como ocurre, por ejemplo, en la menopausia, o si se hace más pronunciado el balance negativo, como tras la administración de glucocorticoides. La osteoporosis por aumento del número de BRU se califica con frecuencia de osteoporosis de alto

recambio. Cuando la pérdida de hueso se produce de forma rápida (generalmente por aumentar intensamente la resorción), pueden llegar a perforarse las trabéculas, mientras que si la pérdida es lenta, sólo presentan adelgazamiento. A continuación, vamos a detallar las alteraciones de la remodelación que aparecen en la osteoporosis

Alteración de las unidades de remodelación en la osteoporosis

Hemos indicado que la osteoporosis es una disfunción de la unidad de remodelación ósea (74,75). Dicha disfunción se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de lo que conocemos como “balance negativo”; la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación, que da lugar a lo que se designa como “aumento del recambio óseo”.

a) Balance negativo.- Ya hemos comentado que alrededor de los 40 años, o tal vez algo antes, la cantidad de hueso formada por los osteoblastos comienza a ser algo menor que la destruida por los osteoclastos. Esta situación se describe como de “balance negativo”. Dado que, como ya se ha dicho, el número de unidades habitualmente funcionante en el esqueleto es superior a un millón, ello significa que a partir de dicha edad existen más de un millón de puntos en que se está perdiendo masa ósea. El resultado, lógicamente, es la disminución de la cantidad total de la misma. Dependiendo de la masa ósea inicial, de la cuantía del balance negativo, y del tiempo durante el cual ha estado presente (en definitiva, de la edad de la persona), dicha pérdida puede dar lugar a los valores de masa ósea que calificamos de osteoporóticos. El balance negativo es una condición *sine que non* para el desarrollo de osteoporosis.

El balance negativo que se desarrolla con la edad se debe fundamentalmente a una disminución de la formación ósea, relacionada probablemente tanto con un descenso en el número de osteoblastos (debido en parte a una disminución de sus precursores, en parte a una disminución de su diferenciación y en parte a una disminución de su supervivencia) como en su actividad individual. Ello, al menos en parte, se debe a que también desciende en el microambiente óseo la concentración de factores estimuladores de estas células, lo que en algún caso (proteínas Wnt) se ha atribuido al aumento de radicales libres (ROS) en el envejecimiento. En ocasiones contribuye al balance negativo un aumento de la resorción ósea, debido a un incremento de la actividad osteoclástica. Dicho aumento se puede traducir, además,

en un mayor recorrido de los osteoclastos, hasta el punto de que la trabécula puede perforarse. Por otra parte, este aumento en la actividad de los osteoclastos se acompaña del nacimiento de un mayor número de unidades de remodelación ósea, lo que da lugar al fenómeno que conocemos como “aumento del recambio. Frente a la disminución de la actividad de los osteoblastos propia de la edad, el aumento de la de los osteoclastos guarda relación con la disminución de los estrógenos. La falta de estas hormonas probablemente también inhibe la actividad formativa por favorecer la apoptosis de los osteoblastos, lo que intensifica el balance negativo.

b) Aumento del recambio óseo.- El aumento del número de unidades de remodelación cuando éstas se encuentran en balance negativo supone un aumento del número de puntos del esqueleto en que se pierde masa ósea, y por tanto una aceleración de dicha pérdida. De hecho, aunque el balance negativo sea un factor indispensable para que se desarrolle pérdida de masa ósea, el factor que habitualmente es responsable de la mayor cantidad de masa ósea perdida es el aumento del recambio. Las formas de osteoporosis en que este factor juega efectivamente el papel primordial se conocen como “osteoporosis de recambio alto”. El ejemplo más característico de aumento del recambio lo constituye la menopausia, con la depleción de estrógenos que conlleva. A él se debe la aceleración de la pérdida de masa ósea que sigue a la misma, y en definitiva es el mecanismo responsable de la llamada “osteoporosis postmenopáusica”. En edades tardías de la vida puede darse también un aumento del recambio, que suele atribuirse a un aumento de PTH en relación con una disminución de la función renal y de la dotación en vitamina D. Existen algunas formas de osteoporosis –menos frecuentes- en que el recambio no está aumentado, como por ejemplo la osteoporosis idiopática del varón.

Consecuencias de la alteración de las unidades de remodelación.

Las diferencias en la estructura y la disposición espacial de las osteonas en el hueso trabecular y el cortical determina que la repercusión de las alteraciones de la unidad de remodelación que acabamos de comentar sea distinta en ambos compartimentos óseos.

a) Hueso trabecular.- Como consecuencia del balance negativo se establece una

disminución de la masa ósea que se traduce en primer lugar en un adelgazamiento de las trabéculas. Por otra parte, el aumento de recambio intensifica este adelgazamiento, lo que junto al mayor recorrido de los osteoclastos propio de esta situación, tiende a ocasionar perforación trabecular. La acumulación de perforaciones hace que gran parte de las trabéculas vaya desapareciendo, de manera que el aspecto morfológico del entramado trabecular pasa de lo que se denomina “patrón en placas” (“*plate*” en inglés) a un “patrón en varillas” (“*rod*”): es decir, de paredes que dejan huecos entre sí, como una esponja o un panal de abejas, a una especie de celosía tridimensional, con menor capacidad para soportar las cargas mecánicas. Por otra parte, la misma pérdida de material trabecular determina una desconexión entre las trabéculas, que dejan por tanto de apoyarse unas en otras, lo que disminuye aún más su capacidad para soportar cargas (74). En concreto, la mayor parte de las trabéculas que se pierden son las de disposición horizontal, por lo que las verticales que se han conservado pierden el efecto arbotante que les proporcionan las horizontales al unir las entre sí. Ello hace que las trabéculas verticales residuales sean, a efectos funcionales, de mayor longitud, lo que facilita su encurvamiento (“pandeo”) y alarga su fractura.

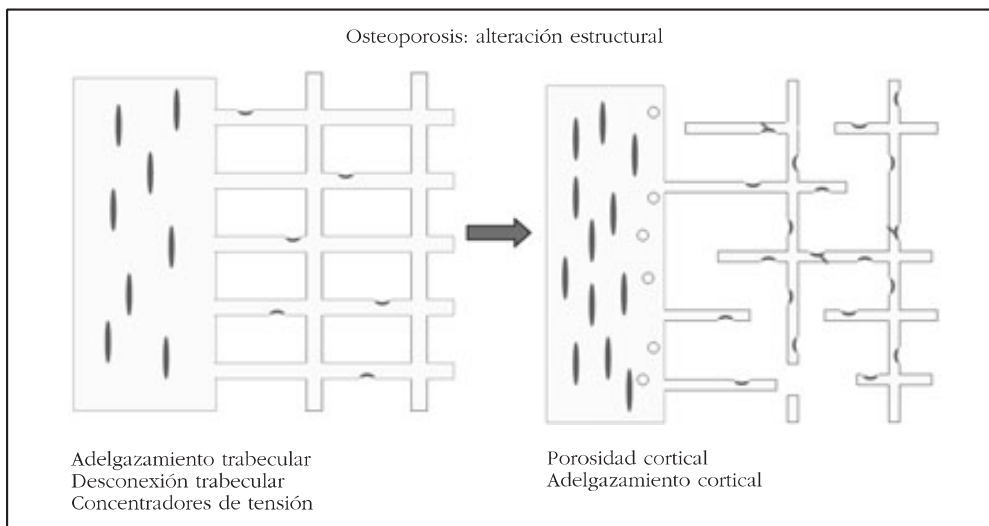


Fig.7 : Alteraciones estructurales óseas en la Osteoporosis,
en Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2(su.2)S5-S17

Al hecho de que el entramado trabecular consista en trabéculas más delgadas y mal conectadas entre sí, se añade otro fenómeno de interés: el de la “concentración de tensiones” a nivel de las unidades de remodelación activas. Desde que una unidad de remodelación inicia su actividad hasta que la finaliza, se genera un espacio carente de hueso (el correspondiente al hueso que ya se ha destruido pero aún no ha sido sustituido por el de nueva formación). Su presencia en una trabécula delgada determina un punto de debilidad en que se concentran las tensiones que dicha trabécula debe soportar (en terminología anglosajona, “*stress risers*”). (75,76) .En él se establece con facilidad la fractura de la trabécula, de la misma forma que si sometemos a una carga una estructura (por ejemplo, un bastón) a la que hemos adelgazado en un punto determinado, tenderá a romperse por éste. En las situaciones de alto recambio, dado que en ellas el número de unidades de remodelación activas es mayor, lo será también el número “concentradores de tensión”, y por tanto el de puntos en que existe riesgo de que se desarrolle una fractura. Los espacios libres de hueso por estarse renovando, determinantes de las concentraciones de tensión, con frecuencia se conocen en conjunto como “espacio en remodelación”, y la literatura anglosajona tiende a describirlos con el término de “*remodeling transient*”(77) para dar a entender que la pérdida ósea que suponen es de carácter reversible (transitorio), puesto que desaparece una vez que los osteoblastos rellenan el hueco formado previamente por los osteoclastos.

En el hombre la disminución de masa ósea con la edad no se establece a expensas de un aumento del recambio (probablemente en relación con la ausencia de un fenómeno equivalente al menopáusico), sino del balance negativo, de forma que sus trabéculas más que sufrir un proceso de perforación y desconexión, lo hacen de adelgazamiento.

b) Hueso cortical.- En el hueso cortical el balance negativo de las unidades de remodelación ocasiona un adelgazamiento de las paredes de los sistemas de Havers, lo que determina una mayor anchura de su canal. En los cortes histológicos transversales, esta mayor anchura del canal se traduce en la presencia de cavidades circulares, que proporcionan al tejido óseo un aspecto poroso, por lo que se habla de “porosidad cortical”.

Por otra parte, en las osteonas más próximas al endostio, la coincidencia del

adelgazamiento de los sistemas de Havers -por el balance negativo- con el mayor recorrido de los osteoclastos –por la exaltación de su actividad-, puede determinar una perforación de su pared, de forma que el canal de Havers se pone en contacto con el tejido de la médula ósea. En tal caso, dicho tejido se adentra hacia el interior del sistema de Havers, lo que en definitiva supone que la médula ósea gana espacio a costa de lo que podríamos calificar de un retroceso del endostio. El resultado, lógicamente, es un adelgazamiento de la cortical.

c) Consecuencias comunes al hueso trabecular y al cortical: modificaciones en las propiedades intrínsecas del tejido óseo.-

El aumento del recambio tiene, además de los inconvenientes señalados, el de modificar las propiedades intrínsecas del material óseo negativamente, debido a que supone la existencia de una excesiva cantidad de hueso juvenil e inmaduro . (78). Las propiedades idóneas del tejido óseo son las correspondientes al hueso maduro. La maduración del tejido óseo implica distintos fenómenos, de los que merecen señalarse el desarrollo de puentes de colágeno de unas determinadas características, y una mineralización desarrollada en dos fases (mineralización primaria y secundaria), con la adquisición por los cristales de hidroxiapatita del tamaño adecuado. La renovación demasiado rápida del hueso no permite la maduración de los puentes de colágeno, la mineralización secundaria ni la formación de cristales de hidroxiapatita de las dimensiones correctas.

Por otra parte, el aumento del recambio podría tener un efecto beneficioso, en primer lugar por evitar la acumulación de microlesiones de fatiga, que tienden a aumentar con el envejecimiento del hueso, y en segundo lugar por dificultar la propagación de las mismas, dada la mayor heterogeneidad en la mineralización de las osteonas que supone (más mineralizadas las más antiguas, menos las más jóvenes). (79)

3.5 CLASIFICACION

La osteoporosis es una enfermedad plurietiológica, en cuya determinación el peso de los factores causales es muy variable. Como ocurre en otros procesos en que se da este mismo fenómeno, con frecuencia nos referimos a ellos con el nombre de

“factores de riesgo”. Ya que las posibles combinaciones son muy numerosas, en realidad no tiene sentido hacer una clasificación etiológica de la osteoporosis. Sin embargo, la costumbre ha sancionado la clasificación que se recoge en la **tabla 3**.

En definitiva, se denomina “osteoporosis secundarias” aquellas en que los factores esporádicos tienen un peso fundamental (sobre todo cuando corresponden a enfermedades o fármacos). Cuando los principales factores responsables de la osteoporosis son la edad o la menopausia, se habla de “osteoporosis primarias”, en su forma involutiva. La clasificación recoge formas primarias idiopáticas, que se refieren a dos formas muy infrecuentes de osteoporosis, fácilmente distinguibles de las involutivas, como indican sus nombres por la edad en que se establecen.

Hace casi 20 años, Riggs y Melton,⁽¹⁷⁾ propusieron distinguir dos grandes síndromes osteoporóticos, basándose en criterios clínicos:

a) Osteoporosis tipo I, que afectaría primordialmente a mujeres alrededor de 10-15 años después de la menopausia, aunque los varones podrían padecer un cuadro similar (la relación mujer/varón sería de 6:1). El hueso deficitario sería el trabecular, y el proceso cursaría con fracturas vertebrales y, en menor medida, fractura del tercio distal del radio.

b) Osteoporosis tipo II, también predominante en el sexo femenino, aunque con una relación mujer/hombre más baja (2:1) y de edad de aparición más tardía (en general, después de los 75 años). Se afectaría sustancialmente el hueso cortical, y la fractura de cadera constituiría la forma de fractura más típica. Estos enfermos podrían mostrar también un discreto acúñamiento asintomático de las vértebras mediotorácicas que acentúa la cifosis dorsal fisiológica.

Esta clasificación no ha sido sancionada por el tiempo, pero merece recogerse, porque aporta la sugerencia de considerar de forma diferenciada un “síndrome de aplastamiento vertebral” y un “síndrome de fractura de cadera”, lo que es útil en la práctica.

Osteoporosis generalizada:

1.1 Primaria (no asociada a enfermedades identificables)

1.1.1 Osteoporosis juvenil idiopática

1.1.2 Osteoporosis idiopática en adultos jóvenes

1.1.3 Osteoporosis involutiva:

Tipo 1 o postmenopáusica

Tipo 2 o senil

Tipo 3 asociada al hiperparatiroidismo secundario

1.2 Secundaria (asociada a enfermedades de disminución de la masa ósea)

1.2.1 Genéticas:

Síndrome de Turner

Osteogénesis imperfecta

Síndrome de Klinefelter

Síndrome de Marfan

Síndrome de Ehlers-Danlos

Síndrome de Down

Síndrome de Menkes

Homocistinuria

Hipofosfatasa

1.2.2 Alimentaria:

Hipoalimentación proteica

Hipoalimentación cálcica

Hipoalimentación de vitamina C y D

Hiperalimentación proteica

Consumo de quelantes (fitatos, etc)

1.2.3 Endocrinas:

Enfermedad de Cushing

Hiperparatiroidismo

Hipertiroidismo

Hipogonadismo

Acromegalia

Embarazo

Anorexia nerviosa

Amenorrea producida por el ejercicio

1.2.4 Digestivas:

Gastrectomías

Resección intestinal

Síndrome de malabsorción

Aumento del pH gástrico

Hepatopatías

Alteración de las sales biliares

1.2.5 Farmacológicas:

Sales de litio
Corticoides
Heparina.

1.2.6 Metabólicas:

Diabetes Mellitus
Hepatopatías
Acidosis mantenida
Altas dosis de vitamina D de forma prolongada
Alcohol
Fósforo Vitamina A
Hidantoínas
Barbitúricos
Citotóxicos o

1.2.7 Nefropatías:

Insuficiencia renal crónica

1.2.8 Hemopatías

Anemia
Reticulohistiocitoma
Mieloma múltiple
Hipereosinofilia
Macroglobulinemia
Mastocitosis

1.2.9 Inmovilización

1.2.10 Artritis reumatoide

1.2.11 EPOC

1.2.12 Alcoholismo

Tabla 3: Clasificación Clínica de Osteoporosis

En 1993, la OMS creó una clasificación algo diferente de las osteoporosis, siendo las de origen primaria las postmenopáusicas, las seniles o las juveniles

Tabla 4 :Características de Osteoporosis involutivas

Osteoporosis	Tipo I (postmenopáusica)	Tipo II (senil)
Edad	55-75	> 70(m) >80 (v)
Sexo mujer:varon	6:1	2:1
Patogénesis	↑ Osteoclasto reabsorción y	↓ osteoclastos ↑ cortical
Pérdida ósea	A nivel trabecular sobretodo	Mixta cortical y trabecular
Tasa de pérdida ósea	Rápida	Lenta
Densidad ósea	>-2,5 DE en DO	Normal o Baja
Fracturas óseas	Vertebras, antebrazo distal, cadera intracapsular	Vertebras,húmero y tibia proximales, cadera extracapsular
Otros signos	Pérdidas dentales	Pérdidas dentales

3.6 FISIOPATOLOGIA

El aspecto clínico fundamental de esta enfermedad consiste en la predisposición al desarrollo de fracturas. Las fracturas osteoporóticas son, por definición, patológicas, es decir, inapropiadas para el traumatismo que las provoca. En su desarrollo intervienen fundamentalmente dos factores: la fragilidad ósea y el traumatismo. La fragilidad, a su vez, guarda relación con la cantidad y la calidad del hueso. Cuanto menor sea la masa ósea, más frágil será el hueso (en líneas generales se acepta que por cada desviación estándar que descienda la masa ósea se multiplica por 2 el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica).

La alteración de determinadas características del tejido óseo, como la perforación de las trabéculas, con la consiguiente pérdida de la conexión trabecular, o la acumulación de lesiones por fatiga por falta de renovación, facilitan el desarrollo de fracturas, y ayuda a explicar la diferente tendencia a las fracturas entre unas personas y otras. Ayuda también a ello la contribución al desarrollo de las fracturas

de otros aspectos, como las características geométricas del hueso (excesiva longitud del cuello femoral).

El otro factor determinante, el traumatismo, tiene especial interés en la fractura de cadera, ya que en la mayoría de los casos se produce tras una caída simple (es decir, encontrándose el enfermo con los pies a la altura del suelo). Por otra parte, los ancianos tienden a caerse más que los jóvenes, debido al deterioro de sus funciones neurológicas y motoras (disminución de la agudeza visual y de los reflejos posturales) y suelen tener una disminución en el grosor de las partes blandas. En los colapsos vertebrales el traumatismo no es relevante. En muchos casos pueden desencadenarse tras un pequeño esfuerzo (levantar peso, agacharse), pero otras veces no se reconoce factor desencadenante alguno.

3.7 MANIFESTACIONES CLINICAS.

La aparición de fracturas con las consiguientes manifestaciones acompañantes (dolor, impotencia funcional, deformidad) constituye el rasgo clínico fundamental de esta enfermedad. Debe insistirse en la idea de que la osteoporosis sin fractura es asintomática, ya que la osteoporosis sólo determina síntomas a través de las fracturas que condiciona.

3.8 DIAGNOSTICO

Historia Clínica con recogida amplia de datos, es como siempre, el primer paso. Debe contener tanto los antecedentes actuales como los pasados, edad, ocupación, factores de riesgo o tóxicos, nutrición, hábitos de vida y sociales, medicación, cirugías previas y enfermedades pasadas o presentes.

3.8.1 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

Densitometría ósea.

La técnica recomendada para medir la DMO es la absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (conocida como DXA). Permite valorar la densidad mineral ósea en la columna (L1-L4) y en el extremo proximal del fémur. Además, la irradiación que sufre el paciente es escasa y el coste económico no es excesivo. Los resultados se expresan como T score (comparación con población adulta joven del mismo sexo) y Z score (comparación con población de la misma edad y sexo).

Puesto que la osteoporosis es un trastorno cuantitativo y cualitativo, su diagnóstico debería basarse en ambos aspectos. Sin embargo, en la clínica diaria hoy por hoy sólo estamos en condiciones de valorar aspectos cuantitativos como la DMO. El criterio de la OMS se estableció para mujeres postmenopáusicas únicamente. Posteriormente se ha aceptado su uso en los varones. Sin embargo, no es aplicable en las mujeres premenopáusicas, respecto a las cuales no existen criterios diagnósticos bien establecidos. Se considera que en ellas valores del índice Z inferiores a -2 aconsejan realizar estudios complementarios orientados a detectar la presencia de factores determinantes de osteoporosis. Los expertos de la OMS consideran que el lugar preferible para la realización del estudio diagnóstico debe ser el cuello femoral. Otros autores piensan que el estudio densitométrico debe realizarse en cadera (cuello femoral y cadera total) y columna lumbar, realizando el diagnóstico siempre que cualquiera de los tres valores se sitúa por debajo de -2,5 T.

Por otra parte, la OMS recomienda, además, utilizar como referencia juvenil la del estudio del NHANES III (National Health and Nutrition Survey III), de la que se dispone de los datos de DMO en cadera, pero no en columna.

Existen otras técnicas de medición de la masa ósea como la TC cuantitativa o los ultrasonidos, que también son útiles para predecir el riesgo de fractura y teóricamente

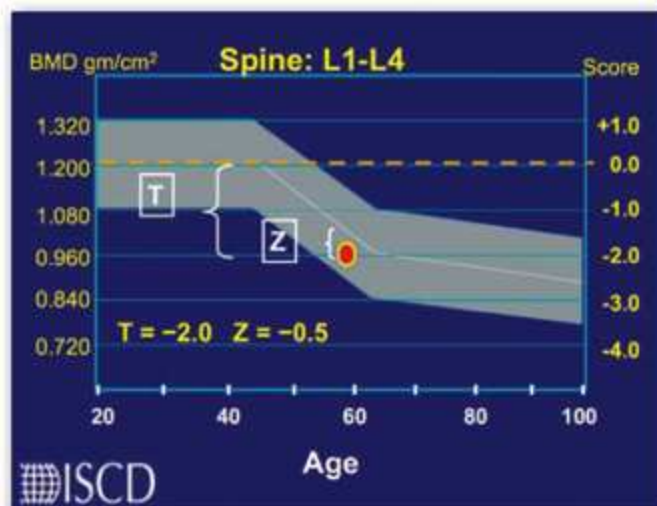


Fig.8: Valores de DMO en Densitometría

podrían, por tanto, ser utilizados en el diagnóstico de la osteoporosis. Sin embargo, todavía no está claro el punto de corte a partir del cual se podría realizar dicho diagnóstico con estas técnicas (para ellas no es útil el de $-2,5 T$). Debe insistirse en que los criterios diagnósticos establecidos por la OMS están basados en la determinación de la masa ósea mediante DXA.

Además de con el referido criterio densitométrico, la osteoporosis puede diagnosticarse en presencia de fracturas vertebrales que presenten características osteoporóticas, es decir que se den en el contexto clínico adecuado (edad, tratamientos o enfermedades de riesgo para osteoporosis) y sin que exista otro factor que las justifique (traumatismo, metástasis). En el caso de las fracturas periféricas se precisa la realización de densitometría, aunque en ocasiones el diagnóstico puede ser evidente sin ella (mujer anciana con fractura de cadera en que se descarta otra causa). Si en un paciente con fractura vertebral diagnosticado de osteoporosis llegara a realizarse densitometría (como es aconsejable), dicho diagnóstico puede mantenerse incluso aunque el valor de T encontrado sea superior a -2.5 , pero siempre que sea inferior a -1 .

Radiología.

La identificación de las fracturas, se realiza con el estudio radiológico. En principio, una fractura se califica de osteoporótica cuando cumple los siguientes requisitos:

- a) ausencia de otro factor que justifique la fractura (traumatismo de suficiente intensidad, lesión ósea de otra naturaleza, metástasis, etc.)
- b) presencia de factores de riesgo (edad, antecedentes de tratamiento con corticoides, etc.)
- c) localización apropiada (aún cuando la cadera, las vértebras y la muñeca son las localizaciones principales, también son posibles otras, como el húmero o las costillas; en cambio, otros huesos, como los del cráneo o las vértebras cervicales y las cuatro primeras torácicas, no se afectan en la osteoporosis).

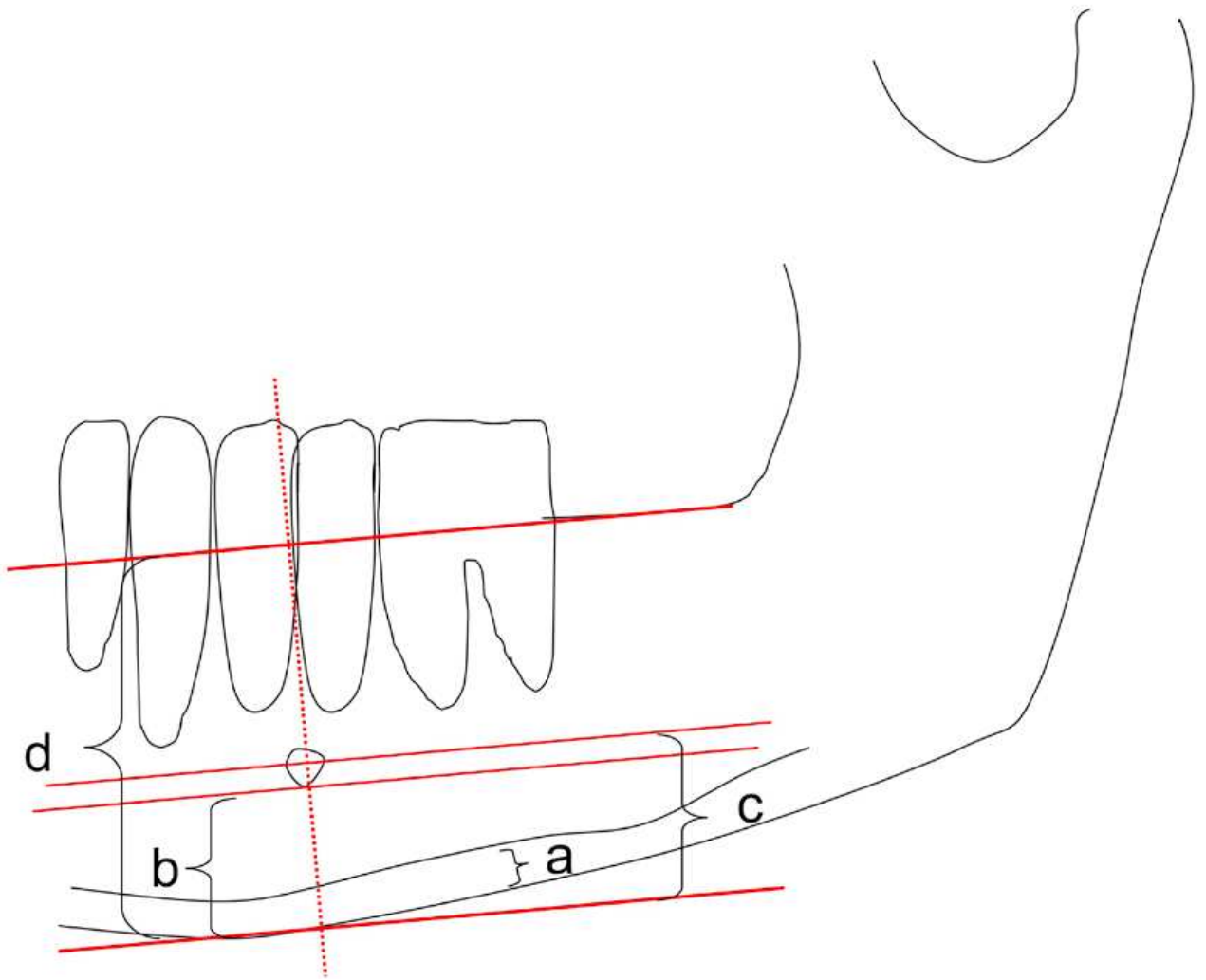
No es preciso que nos detengamos en las características radiológicas de las fracturas de los huesos largos. Sin embargo, las fracturas vertebrales de origen osteoporótico sí merecen algunos comentarios. Existen tres tipos de ellas:

- a) acuñaamiento (disminución de la altura de la vértebra en su porción anterior) suele aparecer en las vértebras mediotorácicas
- b) biconcavidad o deformidad en diábolo o en pez (disminución de la altura de la porción central) y es más típica de las lumbares
- c) aplastamiento completo (pérdida de la altura en las porciones central, anterior y posterior), cuando la pérdida de altura es mayor del 20%.

La fractura osteoporótica afecta típicamente al cuerpo vertebral, quedando indemnes los pedículos y el resto de las estructuras óseas. Los cambios morfológicos aparecen en varias vértebras y lo habitual es que el grado de afectación no sea homogéneo. Las últimas vértebras dorsales y las primeras lumbares son las que se lesionan con mayor frecuencia, en tanto que el hallazgo de alteraciones por encima de la cuarta vértebra dorsal es excepcional, y debe hacer pensar en otro proceso.

En resumen, la radiografía convencional no debe utilizarse en el diagnóstico de osteoporosis. Sirve para confirmar la existencia de una fractura aguda o la presencia de fracturas vertebrales previas, que se consideran un factor de riesgo de futuras fracturas, tanto vertebrales como de cadera.

Haremos un inciso ,para hablar aquí de un estudio muy recientemente publicado por un equipo de investigación del Dr. Lopez Lopez J. de la Universidad de Barcelona (80) sobre la posibilidad de detectar Osteoporosis en las consultas dentales estudiando en las Radiografías panorámicas unos signos , como el grosor de la cortical mandibular o el índice de reabsorción alveolar mandibular. Basándose en estudios previos de Klemeti et al. (81) han subdividido en 3 niveles de menor a mayor el aspecto de la cortical basal mandibular según el grado de erosión y lagunas de reabsorción visualizadas en esta zona , relacionándolo con la DMO encontrada en densitometrías esqueléticas realizadas DXA (doble absorción de fotones).



Valores manuales expresados en mm de :
"a" Grosor de cortical mandibular (MCW); índice Panorámico Mandibular (PMI) a/b , y del Índice de reabsorción alveolar mandibular (MM ratio) d/c



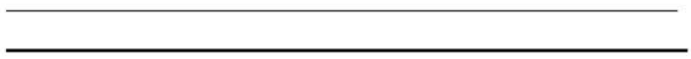


C1	
C2	
C3	

Fig.9 y 10: Valores visuales de hueso cortical, según Klemetti

Pruebas de laboratorio.

En la forma primaria de la enfermedad no se observan alteraciones analíticas relevantes. El hemograma y el perfil bioquímico (calcio con albúmina, fósforo, fosfatasa alcalina, función renal, función hepática), hormonas tiroideas y proteinograma son normales y no cabe esperar anemia o elevación de VSG.

Otro es el caso de los pacientes con formas secundarias de osteoporosis, que pueden presentar las alteraciones analíticas propias de la enfermedad de base (hipercalcemia en el hiperparatiroidismo primario, banda monoclonal en el mieloma, etc).

En caso de sospecha de Síndrome de Cushing, celiaquía o hipogonadismo (esto último especialmente en el varón), deben realizarse las pruebas correspondientes.

La determinación de 25(OH)D, PTH y calcio urinario, aunque permiten una valoración más completa del metabolismo mineral y óseo, no se consideran necesarias en la práctica clínica diaria.

La determinación de **PTH** se realizó en nuestro estudio con el analizador ,y test Architect Intact PTH® de Abbot . Es un inmunoanálisis tipo sandwich de dos pasos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la determinación cuantitativa de la hormona paratiroidea intacta en suero y plasma humanos.

En el primer paso se combinan la muestra, el diluyente de ensayo y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos anti-PTH de origen caprino. La PTH intacta presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpos anti-PTH. Después del lavado, se añade el conjugado anti-PTH marcado con acridinio para crear en el segundo paso la mezcla de reacción. Las soluciones preactivadora y activadora se añaden a la mezcla de reacción después de otro ciclo de lavado y la reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL).

Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de PTH intacta presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema. Los valores con este test se encuentran entre 15 pg/ml y 68,3 pg/ml.

El otro parámetro de validez aportado en analítica por las pacientes del estudio para el diagnóstico de Osteoporosis es la determinación de **25 –OH Vitamina D** , que sabemos está carente en esta patología. El estudio se ha hecho con el test y analizador Architect ® de Abbot, que es un inmunoanálisis retardado de un paso que incluye un pretratamiento de la muestra y utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la determinación cuantitativa de la vitamina D en suero y plasma humanos. Las micropartículas están recubiertas de anticuerpo IgG (policlonal, de oveja) antivitamina D humana .La vitamina D presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpo antivitamina D. Después de una incubación se añade un complejo de conjugado de anticuerpo monoclonal de ratón antibiotina marcado con acridinio con vitamina D marcada con biotina a la mezcla de reacción y se une a los sitios libres de las micropartículas

recubiertas de anticuerpos antivitamina D. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Los valores encontrados con este ensayo varían entre 8,2 ng/ml y 70,5 ng/ml .

3.8.2 MARCADORES OSEOS

Para valorar el recambio óseo se pueden estudiar una serie de sustancias en sangre o en orina cuya concentración o actividad reflejan la formación o la resorción ósea. Proporcionan una medida dinámica del esqueleto, la cual puede complementar la información estática suministrada por la evaluación de la masa ósea, habitualmente llevada a cabo por la medida de la DMO. Se conocen como “marcadores del recambio o de la remodelación óseas” (MRO) y, o bien son sintetizados por los osteoblastos (fosfatasa alcalina, osteocalcina, péptidos terminales del procolágeno tipo I), por los osteoclastos (fosfatasa ácida resistente al tartrato), o bien son liberados desde la matriz ósea durante el proceso de resorción (telopéptidos carboxi y amino-terminales del colágeno tipo I, piridinolina y desoxipiridinolina). Los primeros constituyen los marcadores de formación y los demás los marcadores de resorción ósea

La sensibilidad de los marcadores actuales les permite detectar fundamentalmente cambios intensos en la destrucción y formación óseas, por lo que son útiles desde el punto de vista clínico en procesos como la osteomalacia o en la enfermedad de Paget, mientras que en los trastornos en que estos cambios son más sutiles, como sucede en la osteoporosis, su utilidad clínica es menor. En estas situaciones probablemente los más útiles sean el PINP y el β -CTX. En este sentido, conviene señalar que recientemente la IOF (*Internacional Osteoporosis Foundation*) ha recomendado que se utilicen las determinaciones séricas de ambos marcadores en el seguimiento de los pacientes con osteoporosis: PINP, como marcador de formación, y β -CTX, como marcador de resorción. Por otra parte ambos marcadores podrían ser útiles también para predecir el riesgo de fractura.

Proporcionan información adicional y complementaria al estudio de la DMO sobre la dinámica del recambio óseo pero no se recomienda su determinación sistemática en la evaluación del paciente con osteoporosis. Sin embargo, su medición puede ser útil

para identificar, junto a otros factores de riesgo, los pacientes con un mayor riesgo de fractura, y especialmente para valorar de forma precoz la respuesta a un tratamiento, tanto antirresortivo como osteoformador. Para su correcta interpretación hay que tener en cuenta su variabilidad biológica y recordar que tienen un ritmo circadiano, y por ello es necesario fijar un horario adecuado para la obtención de las muestras. El paciente debe estar en ayunas 12 horas antes de esa recogida de muestras.((82,83)

El coeficiente de variabilidad cuando se realizaban los inmunoensayos de forma manual era muy alto (>10%), pero ahora se ha reducido mucho al realizarse automáticamente. En cuanto a la variabilidad biológica, es mayor para marcadores de reabsorción, dependiente de factores como la actividad física, el ritmo circadiano (valores más altos de madrugada), toma de glucocorticoides, estado hormonal posmenopáusico y enfermedad hepática y renal graves. También se alteran estos marcadores en la curación de las fracturas. Hay formulas matemáticas para calcular esta variabilidad intraindividual, interindividual y analítica.(84)

Son enzimas o proteínas secretadas por los osteoblastos u osteoclastos, o también, son fragmentos de la degradación o de la formación del colágeno tipo 1, principal proteína de la matriz orgánica del hueso. El análisis de marcadores óseos da una visión funcional del metabolismo. Los más antiguos fueron la fosfatasa alcalina en suero, y la hidroxiprolina en orina, ya superados por la falta de especificidad biológica. Se clasifican en Marcadores de formación y de reabsorción ósea. Los modernos métodos automatizados de determinación en suero y orina la presencia de estos marcadores usando Anticuerpos monoclonales, reduce la variabilidad analítica.

Tabla 5 Marcadores bioquímicos de remodelado óseo, tejido de procedencia y muestra biológica de la que se analiza.(85)

M. FORMACION	TEJIDO PROCEDENCIA	DE MUESTRA
Fosfatasa alcalina total (ALP))	Hueso, hígado, intestino, riñón, placenta	Suero
Fosfatasa alcalina ósea (BAP)	Hueso	Suero
Osteocalcina (SO)	Hueso, dentina	Suero
Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1 (P1CP)	Hueso, piel, tejidos blandos	Suero
Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP)	Hueso, piel, tejidos blandos	Suero
Osteocalcina no totalmente carboxilada (BGPu)	Hueso	Suero
M. REABSORCION		
Fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP)	Hueso, sangre	Suero
Hidroxiprolina (PYDH)	Hueso, cartílago, tejidos blandos, piel, dieta	Orina
Piridinolina libre (PYD)	Hueso, cartílago, tendones, vasos sanguíneos	Orina
Deoxipiridinolina libre (DPDi)	Hueso, dentina	Orina
Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (ICTP)	Hueso, piel	Suero
Beta CrossLaps (β -CTX)	Hueso, piel	Orina, suero
α -CrossLaps (α -CTX)	Hueso, piel	Orina
Sialoproteína ósea (BSP)	Hueso, esmalte, cartílago calcificado, plaquetas	Suero
Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo 1 (NTX)	Hueso, piel	Orina, suero
Glucósidos de hidroxilisina (GHIL)	Hueso, tejidos blandos, piel	Orina , suero

Ahora hablaremos de los más importantes.

MARCADORES DE FORMACIÓN ÓSEA

FOSFATASA ALCALINA TOTAL Y ÓSEA

La fosfatasa alcalina (FA) es una enzima que interviene en la formación ósea y en la mineralización del osteoide. Aunque puede originarse en muchos tejidos, en condiciones normales el 50% de la fosfatasa alcalina sérica es de procedencia hepática, y el otro 50% de procedencia ósea. Su determinación es sencilla (autoanalizadores) aunque presenta el inconveniente de su inespecificidad. Para obviar este problema se han desarrollado métodos para valorar el isoenzima óseo (Fosfatasa alcalina ósea –FAO-). Se trata de ensayos inmunoradiométricos o de enzimoimmunoanálisis que detectan la isoenzima ósea de la FA y que tienen una reactividad cruzada inferior al 15% y presentan por tanto una mayor especificidad. (86)

OSTEOCALCINA(87)

Es la proteína no colágena más abundante (10%) de la matriz ósea. Se sintetiza exclusivamente por los osteoblastos y odontoblastos y aunque se desconoce su función, se ha sugerido que podría intervenir en la regulación de la mineralización ósea. Esta proteína contiene tres residuos de ácido carboxi-glutámico, siendo la vitamina K esencial para su carboxilación. Ello es importante porque se ha sugerido que sólo la osteocalcina totalmente carboxilada se incorpora a la matriz ósea. Además su síntesis está influenciada por la concentración de 1,25 dihidroxivitamina D. Cuando se forma, parte de ella no se deposita en el hueso, sino que pasa a la sangre, donde su determinación proporciona un índice de la actividad osteoblástica.

PROPÉPTIDOS TERMINALES DEL PROCOLÁGENO TIPO 1.

La molécula de colágeno se sintetiza por el osteoblasto en forma de un precursor (procolágeno), de la que se escinden los dos propéptidos terminales (carboxi y amino), que se conocen con el nombre de PICP (Procollagen I-Carboxiterminal-Propeptide) y PINP (Procollagen I-Aminoterminal-Propeptide). Ambos péptidos pasan a la sangre donde pueden ser medidos por diversos métodos (radioimmunoanálisis, enzimoimmunoensayo, etc). Aunque en teoría ambos marcadores deberían reflejar la formación del colágeno tipo I, los estudios en los que se ha analizado la sensibilidad diagnóstica del PICP en diversas situaciones clínicas, han mostrado una escasa

sensibilidad de este marcador, por lo que ha dejado de utilizarse. Por el contrario, el PINP es un marcador sensible y bastante específico y puede considerarse en la actualidad como el más adecuado para valorar y seguir la evolución de los pacientes osteoporóticos.

Las determinaciones de **P1NP** se realizaron en este estudio con el testUniQ[®] RIA (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia) que se basa en el radioinmunoensayo competitivo : una cantidad conocida de P1NP marcada con Iodo 125 radiactivo compete por lugares de afinidad con una cantidad no conocida de P1NP no marcada de la muestra ,con un anticuerpo policlonal anti-P1NP de conejo. Se utiliza otro anticuerpo anti-Ig G de conejo para separar el P1NP fijado al anticuerpo del P1NP libre. A continuación, se mide la radiactividad del antígeno trazador en un contador gamma. Después de separar el antígeno libre de la muestra , el P1NP marcado del tubo de la muestra es inversamente proporcional a la cantidad de P1NP contenida en la muestra. Las concentraciones se obtienen según una curva de calibración que oscila de 0 a 250 µg/l de P1NP. Los valores para mujeres postmenopáusicas oscila en 48 µg/ l (intervalo de confianza IC de 16-96 µg/ l). Las pacientes no es necesario que vengan en ayunas y el suero, se prepara centrifugando después de dejar coagular la sangre , pudiéndose conservar a -20° durante 3 meses, si no se va a analizar de inmediato.

MARCADORES DE RESORCIÓN ÓSEA⁽⁸⁸⁾

FOSFATASA ÁCIDA RESISTENTE AL TARTRATO

La fosfatasa ácida es una enzima lisosomial presente en el hueso y en otros tejidos (próstata, bazo, eritrocitos, plaquetas) de la que existen al menos 6 isoenzimas. La isoenzima 5 es producida por los osteoclastos y es liberada durante la fase de resorción por lo que se considera como un marcador de actividad osteoclástica. Los métodos empleados hasta ahora hacen que este marcador presente una baja especificidad. Sin embargo, recientemente se ha desarrollado un enzimoimmunoanálisis que utiliza anticuerpos monoclonales frente a la isoenzima ósea con lo que ha mejorado su sensibilidad y especificidad.

PIRIDINOLINA Y DESOXIPRIDOLINA

En las porciones terminales de las moléculas de colágeno se establecen puentes entre residuos de lisina e hidroxilisina, denominados puentes de hidroxipiridinium.

Son de dos tipos: piridinolina y desoxipiridinolina. La piridinolina es especialmente abundante en el colágeno tipo I del hueso y el tipo II del cartílago, mientras que la desoxipiridinolina se encuentra únicamente en el colágeno tipo I del hueso y la dentina. Durante el proceso de resorción se produce la ruptura de las moléculas de colágeno, de modo que estos puentes pasan a la circulación y posteriormente se excretan por orina en forma libre (40%) o formando parte de péptidos (60%). Los puentes de piridinium se forman cuando las moléculas de colágeno han sido liberadas al medio extracelular por lo que representan productos de degradación del colágeno maduro.

TELOPÉPTIDOS DEL COLÁGENO TIPO I

La piridinolina y desoxipiridinolina son puentes formados entre las regiones terminales de las fibras de colágeno, durante su maduración. La degradación del colágeno da lugar a la liberación de los puentes y de distintos péptidos que los contienen. La determinación de ambos, puentes y péptidos, constituye por ello un índice de resorción ósea. Son marcadores muchos más específicos que, por ejemplo, la hidroxiprolina, tanto por ser independientes de la dieta como por encontrarse en pocos tejidos, además de en el hueso. Los telopéptidos pueden medirse en sangre u orina. El telopéptido carboxiterminal del puede determinarse en dos formas: la primera el octapéptido CTX (C de carboxi, T de Terminal), también conocido como “crosslaps” (**β-CTX**). Se realiza mediante un enzimoimmunoanálisis que reconoce un péptido formado por ocho aminoácidos del segmento C terminal de una cadena beta-1 de colágeno, participando uno de estos aminoácidos en la formación de un puente piridinolínico. Puede determinarse tanto en sangre como en orina, siendo el marcador de resorción más sensible y específico del que disponemos en la actualidad.

Las determinaciones de **Beta -crosslaps** para este estudio se realizaron con el método ECLIA (Electrochemiluminiscence immunoassay) ELECSYS 2010 (Roche® Diagnostics SL, Barcelona, España) que usa Anticuerpos monoclonales anti-β.Crosslaps de ratón marcados con quelato de rutenio (R2) y otros biotinilados (R1) que se introducen en el analizador junto a las muestras procesadas de suero preparadas del plasma centrifugado y aliquoteado con EDTA tripotásico y heparina sódica. Los valores de referencia para esta determinación son en mujeres postmenopáusicas sanas de 0,556 nanogramos/ml (556 picogramos/ml) y de las premenopáusicas , 0,299 ng/ml (299 pg/ml).

La segunda forma es el ICTP (de type **ICollagen TeloPeptide**) o CTX-MMP (péptido **C**arboxi **T**erminal generado por **M**etalo**P**roteasas de la **M**atriz). El telopéptido aminoterminal se denomina NTX u osteomark. Con frecuencia, cuando nos referimos a los telopéptidos medidos en suero añadimos una “s” (CTXs, NTXs). Cuando nos referimos a los determinados en orina, bien añadimos una “u” (CTXu, NTXu), o bien no se añade nada, ya que por haber sido los primeros descritos, su designación no requirió inicialmente otras especificaciones.

3.9 TRATAMIENTO⁽⁸⁹⁾

3.9.1 Medidas generales.

Las medidas generales son aplicables a todos los pacientes osteoporóticos y pueden asimismo recomendarse a la población general a lo largo de toda la vida. Incluyen una adecuada ingesta de calcio y vitamina D, participación a lo largo de la vida en ejercicios regulares de cargar peso o fortalecimiento muscular. Se debe insistir en medidas que eviten las caídas, evitar el tabaco y el alcohol y corregir otros factores de riesgo de fractura como las alteraciones auditivas y visuales.

Ejercicio físico

Ingesta de calcio y vitamina D

La ingesta de calcio debe ser de 1-1,5 g/día, bien a expensas de productos lácteos (que es lo ideal) o bien mediante la administración de sales de calcio. Si con la dieta no se alcanza una ingesta adecuada (en España, las personas mayores de 50 años consumen sólo alrededor de 800 mg de calcio al día), debe recurrirse a los suplementos medicamentosos. No es seguro que ingestas superiores sean beneficiosas, y podrían incluso ser contraproducentes (litiasis si el enfermo padeciera una hipercalciuria, y según algunos autores, incluso un aumento en el riesgo cardiovascular).

En líneas generales cualquier sal de calcio es útil y suele aconsejarse su administración durante las comidas.

También deben cubrirse los requerimientos mínimos de vitamina D (800 UI/día), dado que con frecuencia se trata de pacientes de edad que no suelen recibir una adecuada insolación. La vitamina D puede administrarse diariamente en las dosis referidas o de forma espaciada (semanal o quincenal) en dosis equivalentes, lo que puede resultar más cómodo. La litiasis renal cálcica o la hipercalcemia contraindica el uso de suplementos de calcio y vitamina D. Debe recordarse que la asociación de vitamina D y tiazidas es potencialmente hipercalcemiente.

3.9.2 Tratamiento Farmacológico.

El tratamiento de base consiste en la administración de fármacos que inhiben la resorción y, por lo tanto, disminuyen el recambio óseo (bisfosfonatos, estrógenos, raloxifeno, bazedoxifeno y calcitonina). De hecho, en diversos ensayos clínicos publicados a lo largo de los 15 últimos años, se ha demostrado que estos fármacos son capaces de aumentar en proporciones variables la masa ósea, y de reducir entre un 30-50% el riesgo de fracturas. También se han observado resultados similares tras la administración intermitente de PTH subcutánea que, a diferencia de lo que ocurre cuando se administra en infusión continua, posee un efecto osteoinductor, y de ranelato de estroncio que parece poseer un efecto dual –osteoformador y antiresortivo-. El flúor, que también estimula la formación ósea, posee efectos controvertidos sobre las fracturas, por lo que debe considerarse como un fármaco experimental. Algo similar ocurre con otras sustancias con potencial utilidad terapéutica –vitamina K, estatinas, ipriflavona, GH, IGF-1, anti-katepsina K, etc-. Recientemente, se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal específico (Denosumab) que bloquea el ligando del receptor activador del factor nuclear κ -B (RANKL), que ha demostrado su utilidad en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluida la de cadera, y que acaba de ser comercializado en España (Prolia®).

Tabla 6: Clasificación medicamentos para la osteoporosis

1. Antirresortivos

1.1. Bifosfonatos:

1.1.a) No nitrogenados: Etidronato

1.1.b) Nitrogenados: Alendronato

Risedronato

Ibandronato

Zoledronato

1.2 Relacionados con las hormonas sexuales:

1.2.a) Estrógenos (Terapia hormonal sustitutiva)

1.2.b) SERM. Raloxifeno, Bazedoxifeno

1.2.c) Tibolona

1.3 Calcitonina

1.4. Denosumab

2. Osteoformadores

2.1 PTH. PTH 1-34 (teriparatida)

PTH 1-84

3. Mecanismo desconocido

3.1 Ranelato de estroncio

3.9.3 BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos (BP) son compuestos sintéticos análogos al pirofosfato que presentan una gran afinidad por el tejido óseo, en donde pueden persistir durante períodos prolongados de tiempo. Inhiben la actividad osteoclástica, por lo que disminuyen la resorción ósea. Los más utilizados son el alendronato y el risedronato. Presentan una baja absorción intestinal, pero son captados ávidamente por el hueso, donde ejercen un potente efecto antirresortivo.

En su fórmula, el oxígeno central se ha sustituido por un átomo de carbono.

Los 2 grupos fosfato son esenciales para que se produzca la unión al mineral óseo y para que se lleve a cabo el efecto antirresortivo; las características de las cadenas R1 y R2 unidas a los átomos de carbono son la causa de las diferencias de actividad que se observan entre los distintos BP. La presencia de un grupo OH en la cadena R1 aumenta la afinidad por el mineral óseo, mientras que los cambios en la cadena R2 determinan la potencia antirresortiva del compuesto y también contribuyen a modular su afinidad por el hueso.

Desde el punto de vista estructural, los BP pueden dividirse en 2 grandes grupos: los BP simples y los nitrogenados. Los BP simples (etidronato, clodronato) los metabolizan de forma intracelular los osteoclastos y forman análogos tóxicos no hidrolizables de adenosín trifosfato, que inducen la apoptosis celular. Los BP nitroneados (alendronato, risedronato, pamidronato, ibandronato, zoledronato) no se metabolizan de forma intracelular, sino que actúan en la vía del mevalonato, e inhiben la actividad de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa, que es necesaria para que se produzca la prenilación de determinadas proteínas que desempeñan un papel importante en la actividad celular. (90,91)

Los distintos BP tienen diferentes grados de apetencia por la hidroxiapatita, y diferente capacidad para inhibir la actividad osteoclástica lo que determina su eficacia como antiresortivos.

En 1865 químicos alemanes sintetizaron los BP y se utilizaron inicialmente en la industria como anticorrosivos de tuberías y oleoductos, debido a su capacidad para inhibir la precipitación del carbonato cálcico.(92)Debido a su alta afinidad por el hueso, otra de las primeras aplicaciones clínicas de los BP, por la que aún se siguen utilizando, consistió en su administración unidos al tecnecio^{99m} para realizar gammagrafías óseas. El primero que se utilizó en patología ósea, como la enfermedad de Paget, fue el etidronato. Durante la década de los años 1980, los BP comenzaron a utilizarse como agentes terapéuticos en oncología, fundamentalmente para tratar la hipercalcemia tumoral. Actualmente, está acreditado su uso para prevenir las complicaciones esqueléticas de los pacientes con mieloma o con cáncer de mama y próstata. Finalmente, en la década de los años 1990 se generalizó su uso como fármacos de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis.(93)

Tabla 7: Potencia antirresortiva de los Bisfosfonatos

BISFOFONATO	Potencia Antirresortiva
Etidronato	1
Clodronato	10
Pamidronato	100
Alendronato	100-1000
Ibandronato	1000-10000
Risendronato	1000-10000
Zolendronato	1000-10000

Nombre	Dosis	Vía	Administración	N-BP	Aprobación FDA
Etidronato	400 mg	Oral	Intermitente	No	1977
Clodronato	800 mg 300 mg	Oral IV	Diario Intermitente	No	No aprobado en U en U.E.
Tiludronato	200mg	Oral	Intermitente	No	1997
Pamidronato	30 a 90 mg	IV	Intermitente	Si	1991
Alendronato	10 mg 70 mg	Oral Oral	Diario Semanal	Si	1995
Risedronato	5 mg 35 mg	Oral Oral	Diario Semanal	Si	1998
Zoledronato	4-5 mg	IV	Intermitente	Si	2001
Ibandronato	2,5 mg 150 mg 3 mg	Oral Oral IV	Diario Mensual Intermitente	Si	2003-2005-2006

Tabla 8: Formulaciones y dosificación

Permanecen adheridos al hueso en remodelación durante muchos años aunque cese su administración. (92)

Eficacia

Etidronato. Sólo se dispone respecto a él de estudios pequeños. Un metanálisis concluyó que es eficaz en la reducción de las fracturas vertebrales, pero no en la de las no vertebrales. Hoy apenas se utiliza

Alendronato. Los ensayos FIT I y FIT II han demostrado su eficacia en la fractura vertebral (RR 0,53 [0,41-0,68] y 0,56 [0,39-0,80] respectivamente) y en la no vertebral (RR para conjunto de ambos ensayos, 0,64 [0,51-0,80]). En el FIT I se comprobó además la eficacia del alendronato en la disminución de la incidencia de fractura de cadera (RR 0,49 [0,23-0,99]).

Risedronato. Su eficacia en las fracturas vertebrales se comprobó en los ensayos VERT norteamericano (RR 0,59 [0,42-0,82]) y VERT multinacional (RR 0,51 [0,36-0,73]), y su eficacia en la no vertebral, en el VERT- norteamericano (RR 0,61 [0,39-0,94]). La eficacia sobre la fractura de cadera se comprobó en el estudio HIP (RR 0,7 [0,6-0,9]).

Ibandronato. El estudio BONE demostró su eficacia en la fractura vertebral (RR 0,38 [0,25-0,59]). No se observó una disminución significativa de la fractura no vertebral, aunque en un análisis *post-hoc* seleccionando a las mujeres con mayor riesgo, el tratamiento con ibandronato redujo el riesgo de fracturas no vertebrales (RR 0,31 [0,27-,69]) .

Zoledronato. Ha demostrado en el estudio HORIZON su eficacia en prevenir la aparición de fracturas vertebrales (RR 0,30 [0,24-0,38]) y no vertebrales (RR 0,75 [0,64-,87]), incluida la de cadera (RR 0,59 [0,42-0,83]). A diferencia del resto de bifosfonatos, requiere administración endovenosa (5mg a pasar en 20-30 minutos), una vez al año.

Seguridad

Los efectos secundarios más frecuentes de los bifosfonatos administrados por vía oral son los gastrointestinales. En ocasiones provocan irritación del tracto digestivo superior, pudiendo determinar la aparición de esofagitis y úlcera de esófago. La existencia de reflujo facilita su aparición, por volver al esófago el contenido gástrico con el fármaco. De ahí que se aconseje no adoptar el decúbito durante la media hora siguiente. El segundo efecto secundario es más propio de los bifosfonatos administrados por vía intravenosa y consiste en un cuadro pseudogripal, con dolor muscular, cefalea y tal vez fiebre los días siguientes a la administración del fármaco, que puede darse en un 15% de los enfermos. Se suele controlar bien con analgésicos-antipiréticos y habitualmente sólo se desarrolla las primeras veces que se administra el fármaco.

Un grave efecto adverso descrito es la osteonecrosis del maxilar, inicialmente relacionada con el uso de bifosfonatos en indicaciones oncológicas, y posteriormente relacionados a su vez con el uso de bifosfonatos en indicaciones no oncológicas, incluida la osteoporosis, aunque con una incidencia mucho menor, tal y como comentaremos más adelante en este trabajo, y objetivo de nuestro estudio.

Diversos estudios han sugerido la posibilidad de que los bifosfonatos faciliten el desarrollo de fibrilación auricular, si bien esta asociación ha sido desestimada por la FDA en un comunicado reciente.

Recientemente se ha señalado que ocasionalmente los bisfosfonatos pueden dar lugar a un cuadro de dolor esquelético difuso. Por otra parte, sigue sin establecerse con claridad la posibilidad de que los BP puedan determinar a un cuadro de “hueso congelado”. En este sentido, en fechas recientes se ha descrito la aparición de fracturas diafisarias y subtrocantéreas atípicas de fémur en pacientes tratados con bisfosfonatos. En cualquier caso, a pesar de ser cierta, parece una complicación muy infrecuente y que no desequilibra los riesgos /beneficios para seguir usando esta terapia en mujeres con osteoporosis.(94)

Otros aspectos

Su absorción intestinal es muy pobre (del 3% o menos), por lo que, cuando se administran por vía oral, deben tomarse en ayunas con un vaso grande de agua,

preferiblemente por la mañana, sin tomar otro alimento hasta 30 minutos después. Durante esos 30 min, el enfermo debe evitar el decúbito, para asegurarse de que el medicamento pasa al estómago, ya que su detención en el esófago podría lesionarlo.

El alendronato y el risedronato se administran por vía oral, a las dosis de 70 y 35 mg semanales respectivamente, media hora antes de desayunar. Recientemente, el risedronato dispone de una presentación para régimen mensual (75 mg administrados dos días consecutivos al mes). El ibandronato se administra a la dosis de 150 mg mensuales por vía oral una hora antes del desayuno. El zoledronato se administra a la dosis de 5 mg por vía intravenosa, una vez al año; debe comprobarse previamente que no hay hipocalcemia ni déficit de vitamina D. También debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (Filtrado glomerular < 30 ml/min/m₂)

3.9.4 OTROS FARMACOS: ESTRÓGENOS

Los estrógenos son eficaces en la disminución de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, pero hoy se considera que sus efectos perjudiciales superan los favorables, por lo que en principio no están aconsejados, salvo en mujeres jóvenes por cortos espacios de tiempo. Deben administrarse de forma cíclica y asociados a gestágenos (terapia hormonal sustitutiva), para evitar el cáncer de endometrio que inducen cuando se administran solos. La tibolona es un fármaco sintético de efectos similares a la terapia hormonal sustitutiva, en que, de nuevo los efectos perjudiciales superan a los beneficiosos.

RALOXIFENO

El raloxifeno pertenece a un nuevo tipo de compuestos (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos -SERM-) que ejercen un efecto agonista sobre los receptores estrogénicos del hueso, mientras que actúan como antagonistas en el útero y en la mama.

Eficacia: en el estudio MORE se comprobó que estos fármacos aumentan la masa ósea en columna lumbar y cadera y reducen el riesgo de fractura vertebral (RR 0,50 [0,35-,70]), aunque no son eficaces en la prevención de las fracturas no vertebrales, ni de cadera.

Seguridad: Aumentan el riesgo de tromboembolismo de forma similar a los estrógenos, pero a diferencia de éstos, disminuye el riesgo de cáncer de mama. También se incrementan los sofocos.

Otros aspectos: se administra por vía oral a la dosis de 60 mg/día

BAZEDOXIFENO

Recientemente se ha introducido en el mercado un nuevo SERM, el bazedoxifeno, que, además de los efectos agonistas sobre el hueso, ejerce un potente efecto antagonista sobre la mama y, especialmente, sobre el útero.

Eficacia: Los efectos sobre el esqueleto son similares a los del raloxifeno. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales (RR 0,58 [0,38-0,89]) aunque, en mujeres de alto riesgo, parece que también disminuye la incidencia de fracturas no vertebrales (RR 0,58 [0,38-0,89]).

Seguridad: Al igual que el raloxifeno, el bazedoxifeno aumenta el riesgo de tromboembolismo y los sofocos.

Otros aspectos. Se administra por vía oral a la dosis de 20 mg/día.

CALCITONINA

La calcitonina es otro fármaco antirresortivo para el que además se ha señalado acción analgésica. Reduce la pérdida de masa ósea y la incidencia de fracturas vertebrales cuando se administra por vía nasal de forma continua (200 UI/día de calcitonina de salmón), aunque no ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de las fracturas no vertebrales.

DENOSUMAB

Recientemente se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal específico (Denosumab-PROLIA®) que bloquea el ligando del receptor activador del factor nuclear κ -B (RANKL). Se administra cada seis meses por vía subcutánea (60 mg/ 6 meses por vía s.c.). La administración de este fármaco consigue reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluida la cadera.

Eficacia: En el estudio FREEDOM, la administración de Denosumab redujo alrededor de un 70% la incidencia de fracturas vertebrales (RR 0,32 [0,26-0,41]) y en menor medida las no vertebrales (RR 0,80 [0,67-0,95]), incluida la cadera (RR 0,60 [0,37-0,97])

Seguridad: El denosumab está bien tolerado, aunque se ha descrito un ligero aumento en la incidencia de celulitis. Algún caso descrito de ONM.

PARATHORMONA

La administración intermitente de PTH posee un efecto osteoinductor en el que parece intervenir la producción de IGF-1 que es estimulada por esta hormona y probablemente también la inhibición de la esclerostina. Existen dos formas terapéuticas de la misma: la molécula completa (PTH 1-84) y el fragmento aminoterminal 1-34 de la hormona o teriparatida.

Eficacia: La PTH 1-84 reduce las fracturas vertebrales (RR 0,42 [0,24-0,72]), mientras que la teriparatida reduce tanto las fracturas vertebrales (RR 0,35 [0,22-0,55]) como no vertebrales (RR 0,47 [0,25-0,88]). Al finalizar su administración debe recurrirse a un fármaco antiresortivo.

Seguridad: el efecto adverso más importante es la hipercalcemia, por lo que deben controlarse las cifras de calcio. No deben utilizarse en pacientes con procesos tumorales ni durante más de dos años, dado que en animales de experimentación se ha descrito el desarrollo de sarcomas óseos.

Otros aspectos: ambas requieren su administración por vía subcutánea (100 mcg/día en el caso de la PTH 1-84 y 20 mcg/día en la teriparatida). Este hecho, además de los datos mencionados de eficacia y seguridad, y que su coste es muy superior al de las demás formas de tratamiento, hace que este tratamiento se reserve para casos muy seleccionados.

RANELATO DE ESTRONCIO

El ranelato de estroncio es una molécula compuesta por una parte orgánica (ácido ranélico) y dos átomos de estroncio.

Eficacia: En los estudios SOTI y TROPOS se demostró que el estroncio aumenta la masa ósea y disminuye las fracturas vertebrales (RR 0,59 [0,48-,73] y no vertebrales

(RR 0,81 [0,66-0,98]). También reduce el riesgo de fractura de cadera en mujeres de alto riesgo (RR 0,64 [0,41-0,99]). Debe tenerse en cuenta que parte del aumento de la DMO se debe a la presencia en el hueso del propio estroncio depositado en él.

Seguridad: Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, diarrea y cefalea. También se ha asociado con un incremento del riesgo de padecer tromboembolismo venoso. Se ha descrito algunos casos de hipersensibilidad grave acompañados de erupción cutánea y distress respiratorio (síndrome DRESS).

Otros aspectos: Se administra por vía oral a la dosis de 2 g diarios. Se recomienda tomarlo al acostarse y dos horas después de cenar, por dificultades en su absorción.

Tabla 9: Eficacia de los fármacos antiosteoporóticos en la prevención de fracturas (Fx).

	Fx vertebrales	Fx no vertebrales	Fx cadera
Alendronato	A	A	A
Risedronato	A	A	A
Zoledronato	A	A	A
Ibandronato	A	B	-
Etidronato	A	B	-
Estrógenos	A	A	A
Raloxifeno	A	-	-
Bazedoxifeno	A	B	-
Calcitonina	B	-	-
Denosumab	A	A	A
PTH 1-34	A	A	-
PTH 1-84	A	-	-
Estroncio	A	A	B

Grados de recomendación del Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia según los niveles de evidencia:

A: Estudios de nivel 1 (ensayos clínicos aleatorizados consistentes; B: Estudios de nivel 2 (estudios de cohortes) o 3 (estudios de casos y controles consistentes) o extrapolaciones de estudios de nivel 1; C: Estudios de nivel 4 (series de casos y estudios de baja calidad de cohortes o casos y controles) o extrapolaciones de estudios de nivel 2 ó 3; D: Pruebas de nivel 5 (opiniones de expertos) o estudios no concluyentes o inconsistencia problemática entre ellos cualquiera que sea su nivel

Tabla 10: Terapia farmacológica en Osteoporosis:. Dosis y administración (8)

Principio activo	Vía de administración	Dosis	Peculiaridades
Etidronato	Oral	400 mg/día durante 14 días cada 3 meses	Necesidad de toma en ayunas. Administración cíclica: 2 semanas con el fármaco y 74 días sin él. Preferiblemente por las mañanas.
Alendronato	Oral	10 mg/día o 70 mg/semana	Necesidad de ingestión en ayunas. Preferiblemente por las mañanas.
Risedronato	Oral	5 mg/día 35 mg/semana 75mg 2 días/mes	Necesidad de ingestión en ayunas. Preferiblemente por las mañanas.
Ibandronato	Oral	150mg/mes	Necesidad de ingestión en ayunas. Preferiblemente por las mañanas.
Zoledronato	Parenteral	5mg/año	Hidratar antes y después de administrar
Raloxifeno	Oral	60 mg/día	No precisa ayunas
Bazedoxifeno	Oral	20mg/día	No precisa ayunas
Calcitonina (CT)	Nasal	200 UI/día	Sólo CT de salmón
Denoumab	Parenteral	60 mg/ 6 meses	Administración vía subcutánea
Estroncio	Oral	2 g/día	Se aconseja tomarlo dos horas después de la cena.
Parathormona	Parenteral	20 mcg/día	Limitada su administración a 24 meses

4.OSTEONECROSIS QUIMICA DE LOS MAXILARES (ONM)

En 2003, Robert Marx publicó los primeros casos de un grave efecto adverso sobre el hueso de los maxilares en pacientes tratados con Bisfosfonatos endovenosos para revertir los efectos deletéreos sobre el hueso de pacientes con cáncer de mama, próstata, pulmón y mieloma múltiple(95)

Los primeros casos de ONM por administración de Bisfosfonatos para tratamiento de osteoporosis en vía oral fueron publicados en 2004 en una serie de casos.(96)

Desde entonces, se han publicado infinidad de estudios que han relacionado el uso de BF intravenosos con ONM y también, aunque en mucha menor proporción , en los usados vía oral.

Definición

Según la Asociación Americana de Cirujanos orales y Maxilofaciales (AAOMS), que ha realizado varios encuentros de expertos desde el año 2006 y de otras grandes asociaciones nacionales e internacionales de expertos,(97-102)respecto a ONM por uso de bisfosfonatos, se considera que los pacientes que presenten una de estas 3 características

- 1.Tratamiento con bisfosfonatos en la actualidad o previamente
2. Hueso expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas
3. No antecedentes previos de radioterapia mandibular

están dentro de los parámetros que definen la enfermedad.

Clínica

Es variable. Desde un dolor vago o discomfort hasta una franca exposición de hueso alveolar necrosado con dolor intenso. Se han descrito varios estadios clínicos

Tabla 11: Estadios clínicos adaptado de “AAOMS Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw” 2007 JOMS65:369 (99)

ESTADÍO	DESCRIPCIÓN :
En riesgo	No hueso expuesto ni necrótico en pacientes asintomáticos tratados con BF oral o I.V.
Estadío 0	No evidencia clínica de hueso expuesto/necrótico, pero con síntomas no específicos clínicos y radiológicos de ONM
Estadío 1	Hueso expuesto necrótico asintomático sin evidencia de inflamación o infección
Estadío 2	Hueso expuesto,necrótico con dolor,eritema,infección con o sin drenaje purulento
Estadío 3	Hueso expuesto, necrótico con dolor inflamación o infección y 1 o + de las características siguientes: -Extensión fuera de h.Alveolar
	Fractura patológica
	Fístula extraoral
	Comunicación orosinusal/nasal
	Osteólisis hacia reborde inf. Mandibular o al suelo Sinusal.

Epidemiología

En los pacientes tratados con Bisfosfonatos a altas dosis I.V para el tratamiento oncológico de metástasis de cáncer de próstata, mama, pulmón o mieloma múltiple, las lesiones son mucho más graves y extensas, y se desarrollan al cabo de pocos ciclos de tratamiento, llegando a una prevalencia de hasta el 18%.

La ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) realizó una revisión en 2007 de casos publicados en Medline y Pubmed y encontraron que el riesgo de ONM asociado a terapia con bisfosfonatos orales para Osteoporosis era de entre 1/10000 y 1/100000 pacientes/tratamiento/año.(103)

En Alemania , entre 780000 pacientes tratados de osteoporosis con bisfosfonatos, se estimó una prevalencia de 0,00038%.(104)

En el estudio de Reid del 2009, se vio que la prevalencia era de 1/100000 pacientes por cada año, en casos de tratamiento por Osteoporosis. A los 2 años de toma de BF

el riesgo acumulado de padecer ONM es de un 3% y a los 4 años de tomarlos, el riesgo aumenta a un 11%.(105)

En otro estudio australiano con bastantes déficits metodológicos, se estimó una frecuencia de ONM entre 0,04% y 0,01% .(106) Aunque en otro estudio australiano del 2007, se recogió una incidencia mucho más alta, 1 de cada 296-1130 en los tratados con bisfosfonatos por osteoporosis pero que hubieran sido sometidos a una extracción dental previa. (107)

En el estudio HORIZON para el zolendronato con 7736 mujeres, sólo se vió un caso en el grupo control. (108)

En un estudio publicado en 2010 en California (Estudio PROBE) donde se revisaron historias a 8572 pacientes sobre posibles episodios infecciosos orales compatibles con los criterios de ONM ,en pacientes osteoporóticos tratados con bisfosfonatos orales, se encontró una prevalencia de 0,1% de Osteonecrosis de maxilares (intervalo de confianza de 95% entre 0,05% y 0,20%) siendo mayor en el grupo de los pacientes que lo habían tomado durante más de 4 años. La frecuencia fue de 28 por 100.000 personas/año de tratamiento (Intervalo de Confianza al 95% entre 14 y 53).(109)

En Canadá se publicó en 2011 (110) una revisión amplia de los casos encontrados en 3 años, separándolos por los de administración i.v y los de administración vía oral; esto es, 442/100000 casos en los pacientes oncológicos, y 1,04/100000 en los pacientes de osteoporosis y patologías metabólicas.

En Japón también se publicó en 2011 (102) una cohorte de 568 casos diagnosticados de ONM en todo el país en 3 años, en donde el 39% eran pacientes que habían tomado los BF vía oral. Esta estadística es mucho más alta que las Americanas o las publicadas en Europa.

Son necesarios registros de población donde se recojan de forma estandarizada y de acuerdo a los criterios clínicos ya expuestos lo casos que vayan apareciendo. En estos registros, además de la prevalencia, se podría comparar el riesgo de ONM causada por bisfosfonatos comparado al riesgo de fractura de cadera si se suspende el tratamiento.(111)

Etiopatogenia

En realidad no se conoce ,pero se han descrito una serie de factores como hipótesis,

que ahora describiremos.

a) Alteración de inmunidad y de mecanismos reparadores por la neoplasia: en el 95 % de los casos recogidos en la literatura existe una neoplasia de base que per se o por el tratamiento que requiere , predispone a sufrir osteomielitis oral o infecciones en donde se realizan extracciones dentales sobretodo por *Actinomyces*.(112)

b) Compromiso vascular por reducción de la vascularización aunque en general, en biopsias óseas, no se ha visto esta reducción de aporte vascular aunque si tienen un potente efecto antiangiogénico asociado con el crecimiento tumoral. El flujo de sangre tisular está directamente relacionado con la actividad metabólica. Después de una extracción o infección, se necesita para la curación de la herida mayor aporte vascular, pero como puede estar reducido este flujo por los BF puede esto ser un factor importante en la patogénesis de ONM.(113)

c) Bajo recambio óseo: Inhiben la resorción ósea a dosis elevadas. Se ha visto en estudios histopatológicos el patrón de “hueso congelado”. La remodelación de hueso intracortical es 10-20 veces mayor en mandíbula que en cresta iliaca. Los BF suprimen esta resorción en distintos grados según su potencia. Con otros agentes como los SERM, la THS... no se suprime el remodelado más del 50% y no hay casos de ONM. Con el Denosumab que suprime la resorción ósea tanto como los BF también se han descrito casos de ONM. Tampoco se han visto casos en niños tratados con altas dosis de BF por osteogénesis imperfecta. (113)

d) Toxicidad ósea de Bisfosfonatos: Ningún otro hueso del esqueleto está expuesto a las infecciones tan frecuentemente como los maxilares. La infección causa acidosis local en los tejidos. Los BF se liberan al hueso en un medio ácido; debido a infecciones frecuentes en la zona periodontal, las concentraciones de BF pueden aumentar mucho, y a partir de cierto nivel, puede desarrollarse la ONM. La remodelación de hueso intracortical es 10-20 veces mayor en mandíbula que en cresta iliaca.

No está muy claro pues no se ha visto afectación de otros huesos del esqueleto en pacientes tratados con estos fármacos, aunque últimamente se habla de las fracturas diafisarias atípicas en fémur de pacientes que tomaban durante más de 5 años estos fármacos.

e) Toxicidad en tejidos blandos: Los BF se acumulan en maxilares , produciendo inhibición de la proliferación celular de las mucosas. También está descrito la aparición

de inflamación gastrointestinal y úlcera bucales al chupar los comprimidos y en la administración via oral. (114)

Factores de Riesgo

Existe una comorbilidad asociada al desarrollo de la ONM. En el 70 % de los casos hay un antecedente de extracción o cirugía dental previa.(115)

El poder predictivo de los factores de riesgo no se conoce, y es extremadamente bajo en términos de riesgo absoluto.

En la revisión hecha en 2009 por un grupo muy elevado de sociedades españolas médicas en relación con esta patología ósea, se consideró que los pacientes tratados con BF para la Osteoporosis tienen mayor riesgo de desarrollar ONM si están tratados durante más de 3 años con este medicamento, y si además están o han sido tratados con corticoterapia, inmunosupresores y otros quimioterápicos .(101)

En la siguiente tabla, se reflejan todos los factores de riesgo relacionados en al menos 1 publicación ,sin diferenciar si es en los pacientes tratados para osteoporosis o para neoplasia.

Tabla 12 :Factores de riesgo en asociación a ONM

Quimioterapia
Cáncer
Inmunoterapia
Corticoides
Diabetes Mellitus
Sexo femenino estrógenos
Infecciones
Tabaco
Enfermedad avanzada
Alteraciones de la coagulación
Factores propios odontológicos: prótesis desajustadas, exostosis traumáticas ,abscesos periodontales,patología periapical.....
Drepanocitosis
Lupus Eritematoso sistémico
Hemodiálisis
Hipotiroidismo
Reacciones de Hipersensibilidad
Enfermedades de depósito
Hipertensión
Artritis
Discrasias hemáticas
Enfermedades vasculares
Alcoholismo
Malnutrición
Enfermedad de Gaucher
VIH
Hiperlipidemia y embolia grasa
Daño neurológico

Diagnóstico

Según los criterios establecidos, no se confirma un caso hasta que no pasan las 8 semanas de diagnóstico de hueso expuesto.

La resorción ósea se detecta midiendo el marcador β -CTX crosslaps, y también por la determinación de PTH por acción indirecta sobre los osteoclastos ambos con una alta sensibilidad y especificidad para este tema.

En el controvertido estudio de Marx et al de 2007(116) estudió una serie de 30 casos de ONM por causa de bisfosfonatos vía oral para el tratamiento de osteoporosis; vió una alta relación entre el tamaño de las lesiones y la duración del tratamiento con BF, así como una relación inversa en la duración de lesiones y el valor de marcador CTX. Estableció un punto de corte en este marcador en 150 pg/ml: por debajo de él y hasta 100 el riesgo para producirse ONM era medio, y por encima, era un riesgo bajo. El riesgo más alto era por debajo de 100 pg/ml. Esto es debido a que el recambio del hueso alveolar es 10 veces mayor que otros huesos esqueléticos, y en la cresta es 3 a 5 veces mayor que en el reborde inferior mandibular. Propuso unas “vacaciones terapéuticas de BF”, durante varios meses (al menos 3) en donde se recuperaban los valores mayores de CTX a razón de 26 pg/ml al mes, pues al mejorar el recambio óseo desaparecía el riesgo de ONM o las lesiones se curaban antes y mejor.

Este artículo, exactamente su valor predictivo, ha sido puesto en duda con posterioridad en varias ocasiones, que ya comentaremos en el apartado de discusión.

Radiología

No son lesiones específicas. Son muy similares a las osteomielitis, osteorradionecrosis, Paget y lesiones líticas metastásicas de cáncer en maxilares. Las ortopantomografías sirven de screening para evaluar pacientes con ONM. Existe un engrosamiento de lámina dura, esclerosis, osteolisis y distintos grados de curación de alveolos posextracción. En casos avanzados hay estrechamiento del canal mandibular paralelo a la parestesia del n. Dentario. Las lesiones en general están infradefinidas; no se ven los secuestros pequeños. En un TAC se ve desorganización

del patrón trabecular con reacción perióstica y secuestros. también , linfadenopatías cervicales por el proceso infeccioso y engrosamiento de músculos masticatorios.

La RMN tiene alta sensibilidad y especificidad para detectar cambios inflamatorios en el hueso: en áreas de hueso expuesto, se ve baja señal en T-1 y alta en T-2 lo que implica bajo contenido en agua, por estar hipovascularizado ese hueso necrótico. En contraste, en áreas de hueso no expuestas la hipointensidad de señal se ve en T-2 e hiperintensidad en T-1 lo que demuestra la hipervascularización del tejido viable.

Las Gammagrafías con Tec-99 reflejan captación 10-14 días antes de la pérdida de mineral en hueso. Eso le da sensibilidad alta para sospechar ONM pero, baja especificidad pues las lesiones metastásicas se comportan de igual forma.

En las técnicas PET/CT con 18 –Fluor deoxiglucosa , no hay diferencia entre tumores malignos y ONM, de hecho, en las imágenes se aprecia una gran actividad metabólica en los maxilares.(117)

Prevención y Tratamiento

El riesgo de ONM se incrementa cada año que pasa de recibir tratamiento con BF en un 57% y un 9% por cada aumento de década de vida del paciente.(118)

Un comentario muy reciente respecto a estos Bisfosfonatos: ha aparecido una nueva investigación en The Journal of the American Medical Association que señalaba que el uso de estos fármacos más de cinco años aumentaría el riesgo de fracturas atípicas con recomendación de no mantenerlos más de 5 años o adoptar pautas cíclicas.(119)

Después de múltiples reuniones de paneles de expertos tanto en España como en otros países se ha llegado a unos documentos de consenso para prevenir y tratar el desarrollo de lesiones de ONM.

El tratamiento conservador no se ve afectado en ningún aspecto y podrá realizarse siempre.

En los pacientes que estén en tratamiento por BF para Osteoporosis, durante menos de 3 años, sin factores de riesgo asociados, se puede realizar cualquier cirugía

odontoestomatológica aunque deben acudir a revisiones periódicas.

En los pacientes que tomen BF para osteoporosis menos de 3 años y además hayan recibido corticoides por algún motivo se podrá suspender la terapia previa consulta al médico prescriptor durante 3 meses siempre que su valor densitométrico no sea < de -2 de T-Score o sea mayor de 70 años, y cuando la herida cicatrice, reinstaurarlo.

Si la duración del tratamiento es de más de 3 años se suspenderá también previa consulta al especialista, excepto en < de -3 T-Score, > de 70 años y fractura previa, hasta curación de heridas.

Ninguna prueba complementaria ha demostrado su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico precoz y la predicción de ONM, ni siquiera el CTX crosslaps. No se ha demostrado con evidencia científica, hay falta de grupos control frente a grupo estudio, poca casuística pues la incidencia de esta patología es muy baja. Además no está definido ni estandarizado un rango de referencia de valores de CTX en suero para mujeres postmenopáusicas ni la variabilidad interensayo e intraensayo.(118,120)

Una vez que se han establecido las lesiones, debemos eliminar el dolor, controlar la infección con antibióticos a largo plazo, y uso de colutorios a base de clorhexidina. Los tratamientos quirúrgicos protocolizados para osteorradionecrosis y osteomielitis son poco efectivos, pues al hacer desbridamiento quirúrgico para erradicar hueso necrótico, los límites no están definidos, no hay hueso sangrante pues todo el maxilar está expuesto al BF.

Se debe reservar el tratamiento quirúrgico al estadio 3 de la enfermedad, o a secuestros bien definidos que hay que eliminar, evitando dejar áreas expuestas. Por supuesto, la reconstrucción con injertos o placas también constituye un riesgo que puede agravar y agrandar las lesiones.(97)

El cese del tratamiento con BF más de 6 meses, se ha visto que mejora las lesiones, secuestros, incluso resuelve espontáneamente las heridas. (116)

Las cámaras hiperbáricas no han demostrado gran ayuda en el tratamiento de estas lesiones.(121)

Se han probado otras alternativas, como uso de teriparatida subcutánea a dosis de 20 µg /día durante unos meses, y las lesiones curaban o mejoraban en gran medida

(122,123)

Últimamente se ha probado en varios estudios la fototerapia con láser de diodos y la aplicación de PRP (Plasma Rico en Plaquetas), sobre las lesiones, y se ha visto que mejoran o curan, aunque en asociación con terapias farmacológicas clásicas. (124)

En los últimos años, se han publicado más de 800 fracturas atípicas de fémur, en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos como nuevo efecto adverso de estos. Son fracturas similares a las de stress aunque a veces bilaterales y sin ningún trauma previo. Puede haber un retraso en la mineralización y un aumento paradójico de la resorción ósea o estar muy suprimido el turnover óseo. Son fracturas subtrocantéreas o diafisarias.(119,125) Se han relacionado con la toma de BF durante una media de 8,7 años en una incidencia muy baja de 1/125000 casos. Actualmente se están revisando las pacientes que toman BF durante más de 5 años, y si su DMO no es baja o no han vuelto a tener fracturas osteoporóticas, se suprimen los BF y se revisa cada 1 o 2 años con DXA para evitar que descienda de nuevo a valores patológicos la DMO.(126)

5. IMPLANTES Y OSTEointegración en OSTEOPOROSIS

En los maxilares no existe una técnica estandarizada como la densitometría para calcular la DMO. Los métodos utilizados han sido: radiología convencional o digital, estudiando la densidad trabecular que si es más densa se relaciona con mayor DMO. Y también se han realizado estudios con TAC midiendo densidad ósea con escala de grises.(127)

En numerosos estudios , la mayoría transversales, se ha tratado de relacionar la densidad del hueso mandibular con la del esquelético.(128)En algunos se vió una relación significativa y positiva entre la pérdida de hueso alveolar y la DMO en diferentes zonas esqueléticas.(129)

En un metanálisis del año 2005 (130), vieron en todos los artículos revisados la evidencia de fuerte relación entre medidas de DMO en mujeres osteoporóticas y densidad ósea oral. También se vio en algunos estudios lo contrario, la falta de

relación estadísticamente significativa.(131)

La osteoporosis es un factor de riesgo para la pérdida de hueso alveolar en mujeres posmenopáusicas con historial de periodontitis. Aunque se necesitan estudios longitudinales al menos a 3 años para valorar esta relación.(132)

Actualmente, el uso de implantes osteointegrados para la rehabilitación de pacientes parcial o totalmente edéntulos, es un tratamiento fiable y predecible con tasa de éxito superiores a 98%. La oseointegración se mide por el porcentaje de contacto entre el implante y el hueso. En la osteoporosis puede estar alterada esta cicatrización del hueso alrededor de los implantes, como se ha evidenciado en estudios con animales en el hueso trabecular. (133,134)

Se sabe que este éxito depende de la técnica quirúrgica, diseño del implante, calidad y cantidad ósea, y un buen diagnóstico y planificación previos.

La calidad ósea de maxilares se puede evidenciar en las técnicas TAC por escala de grises (unidades Hounsfield). La densidad ósea determina porcentajes de éxito de los tratamientos implantológicos muy diversos. Así, se ha visto que a peor densidad ósea como ocurre en los tipos IV de Lekholm y Zarb, hay mayor fracaso del tratamiento implantológico.(135,136)

La valoración táctil de la calidad ósea durante la preparación del lecho y la estabilidad primaria conseguida revelan mejor las posibilidades de fracaso que las DXA de huesos periféricos. (137)

No se han evidenciado peores tasas de éxito de implantes en pacientes osteoporóticos que en pacientes sanos.(128,138,139)

En hueso de pobre densidad la estabilidad primaria del implante es menor que la de los implantes colocados en hueso más denso, aunque, la estabilidad secundaria es similar en los diferentes tipos de densidad. (53)

Como numerosos estudios lo confirman, se considera un procedimiento seguro en pacientes que estén en tratamiento con Bisfosfonatos orales durante menos de 5 años, realizar implantes con iguales tasas de supervivencia.(140-143)

Bedogni et al(98)encontraron en su revisión tras una búsqueda en Medlinesólo 9 casos declarados de ONM tras colocación de Implante en pacientes tratados con BF orales. En otra extensa revisión publicada en 2010, sobre los 2408 casos de ONM publicados a nivel mundial desde el año 2003, sólo eran un 11 % de casos entre estos, los tratados con BF orales, y de estos, un 10% por osteoporosis.(144)

II. JUSTIFICACIÓN

II. JUSTIFICACION

Con la edad se va perdiendo masa ósea de forma fisiológica, y esta población envejecida sufre más traumatismos con riesgo de fractura. Esto ocasiona enormes costos sanitarios directos e indirectos: en el año 2000 se alcanzaron los 3500 millones de euros en gastos hospitalarios por fractura de cadera, siendo incontables los derivados del cuidado posterior de estos enfermos. Debido al envejecimiento de la población, se calcula que en 50 años habrá el doble de fracturas de cadera que en la actualidad, siendo la tasa de fracturas osteoporóticas superior a 2,5 millones anuales a nivel mundial (68,145-147)

También esta población mayor de 50 años, es la principal candidata de la terapia implantológica por su mayor incidencia de pérdidas dentarias que demandan sustitución.

La terapia antirresortiva para la osteoporosis avanzada más extendida a nivel mundial son los Bisfosfonatos nitrogenados, que han causado alta controversia en el mundo Odontológico desde que Robert Marx ,en 2003 publicara casos de osteonecrosis maxilar en pacientes tratados con estos fármacos .(95)

Se sabe , por la publicación desde entonces de numerosas series de casos y estudios retrospectivos, que la ONM afecta con una incidencia estadísticamente significativa al 10-12% de los pacientes tratados con aminobisfosfonatos vía i.v para resolver la hipercalcemia maligna derivada de las metástasis óseas de cáncer de próstata, pulmón, mama o mielomas.(96,106,111,148)

En cambio, aún existe indefinición por parte de los distintos profesionales sanitarios respecto a la incidencia de casos de ONM en casos de pacientes tratados con BFN para la osteoporosis vía oral. (98,109,111,116,118,149,150)

Aunque ha habido importantes reuniones de consenso nacionales e internacionales en el año 2007, 2009 y 2010 (99-101,103,115,151,152), respecto al protocolo de actuación en tratamientos odontológicos para estos pacientes, son recomendaciones que no se sostienen en ninguna evidencia real ,más que la posibilidad de que ocurra

una ONM en una estadística realmente muy baja (4 o 5 casos de cada 100.000 en tratamientos vía oral).

La justificación de este estudio lineal observacional en 1 año, consiste en demostrar la baja incidencia en la muestra de estudio de ONM en pacientes tratadas con aminobisfosfonatos orales para Osteoporosis, después de serles colocados implantes dentales osteointegrados, así como corroborar el excelente comportamiento de los implantes dentales en el hueso maxilomandibular de pacientes osteoporóticas en tratamiento y su casi nula estadística de complicaciones.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

Hemos planteado la búsqueda de los siguientes objetivos:

H1.Relación entre tiempo de tratamiento con Bisfosfonatos (BF), ISQ (Implant Stability Quotient) y Densidad ósea (DO)en maxilares

H2.Relación entre torque de inserción, ISQ y DO

H3.Variabilidad de CTX inicial y al año

H4.Variación ISQ en el momento 0, antes de la carga del implante , y al año de carga

H5.¿Hay relación en DO según el tipo óseo de la CT entre pacientes que tomanBF?

H6.Relación entre DO en maxilares medida por CT y Densitometría ósea por absorción de protones DXA en columna lumbar y/o cadera total de las pacientes.

H7.Relación entre valores CTX iniciales y riesgo de Osteonecrosis de maxilares(ONM)

IV. MATERIAL Y METODOLOGIA

IV. MATERIAL Y METODOLOGIA

4.1 RECURSOS MATERIALES

4.1.1 Diagnóstico Radiológico:

Scanner tipo CONEBEAM CT Iluma 9500 (Kodak®)

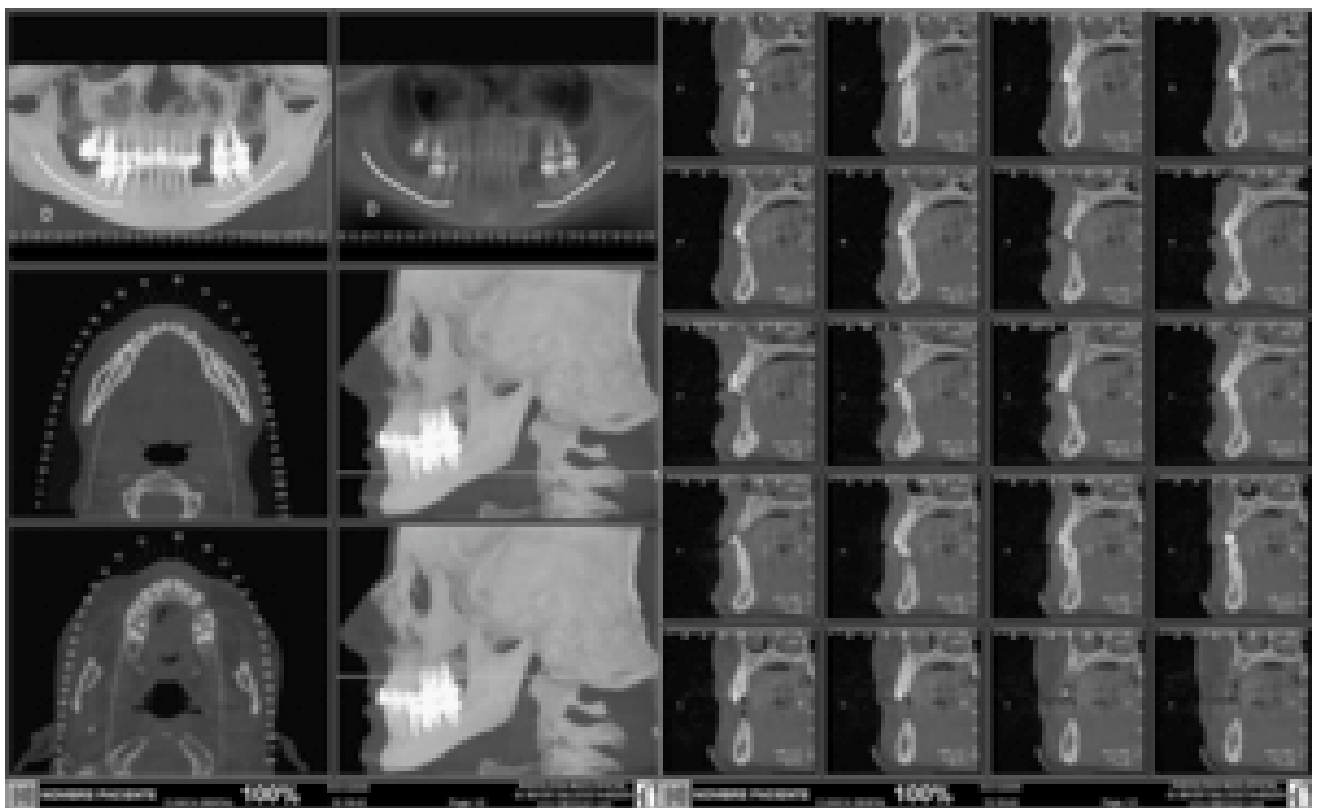


Figura 11: Exploración bimaxilar con Scanner CT Cone Beam Iluma 9500 (Kodak®)

-Aparato de Radiología intraoral digital INSTRUMENTARIUM DENTAL FOCUS, 70 KV,7mA, (Finlandia) y la Radiovisiografía SENSOR SIGMA USB, de la misma casa

-DENSITOMETRIA OSEA DXA por **ABSORCIOMETRÍA DE RAYOS X DE ENERGÍA DUAL**(diferentes modelos según procedencia de la paciente)

4.1.2 Diagnóstico Analítico

-MARCADORES OSEOS:Las determinaciones de **Beta -crosslaps** se realizaron con el método ECLIA (Electrochemiluminiscence immunoassay) ELECSYS 2010 (Roche® Diagnostics SL, Barcelona, España)

Las determinaciones de **P1NP** se realizaron con el testUniQ ® RIA (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia)

La determinación de **PTH** se realizó con el analizador ,y test Achitect Intact PTH® de Abbot

La determinación de **25 –OH Vitamina D** , se ha hecho con el test y analizador Architect ® de Abbot.

Los valores del **hemograma y resto de bioquímica** se realizaron con el analizador SAPPHIRE de Abbot ® y ARCHITECT también de Abbot®

4.1.3 Valoración de estabilidad

-OSSTELL ISQ ® (Gotheborg, Swedent)

- 18 SMARTPEG número 1 (1 para cada paciente)

4.2 MATERIAL QUIRURGICO

-Las agujas y la jeringa de anestesia son de la marca Bayer® de tipo 27G y 30 G

- HABITUAL para la inserción de implantes osteointegrados.

- Motor W&H Implant Med(Austria)

- Contraángulo**WI-75/E**km 20:1

-Seda 3/0 (Braun®, Alemania)

El resto de instrumental quirúrgico empleado fue el habitual en procedimiento quirúrgico

4.2.1 IMPLANTES

- 70 implantes DEFCON Tissue Care con Hexágono externo y superficie Avantblast® (IMPLADENT S.L. Sentmenat. Barcelona. España)
- CAJA DE CIRUGIA Implantológica habitual para la inserción de implantes cilíndricos de hexágono externo

4.3 MATERIAL FARMACOLOGICO

- Colutorio Clohexidina 0,12% Lacer®
- Articaína 4% (ULTRACAIN ®, Normon) a 1:100.000 o 1:200.000 adrenalina
- Mepivacaína 3% EFG Carpulen Normon
- Augmentine ® 500mg
- Amoxicilina EFG 1gr,
- Ibuprofeno 600 mg
- Nolotil ®capsulas
- Cepillos Quirúrgicos Lacer®

4.4 RECURSOS HUMANOS

Las pacientes de este estudio proceden de las siguientes fuentes:

- Consulta privada MEYMAR Médico –Dental (Madrid)
- Consultas externas Enfermedades del Metabolismo Óseo del Hospital Clínico San Carlos (Madrid)
- Consultas externas de Medicina Interna del Hospital de Cruz Roja de Madrid.
- Consultas externas de Reumatología del Hospital Carlos III (Madrid)

El total de pacientes fueron 17: 9 pacientes para el grupo estudio y otras 8 para el grupo control. Todas presentaban zonas desdentadas totales o parciales y demandaban tratamiento implantológico cumpliéndolos criterios de inclusión.

5. METODOLOGÍA

5.1 Criterios de inclusión

Las pacientes recogidas en el estudio, no padecen enfermedades que contraindiquen el tratamiento con implantes. Presentan zonas desdentadas con volumen óseo adecuado sin invadir estructuras anatómicas vecinas y sin realizar técnicas de injertos óseos. Se incluye a las pacientes fumadoras.

Deben ser mujeres mayores de 50 años, postmenopáusicas , diagnosticadas por sus Dras. de referencia de Osteoporosis u Osteopenia y en tratamiento con Bisfosfonatos orales al menos desde 6 meses antes de la inclusión en el estudio, y que estén dispuestas a realizar un seguimiento pos tratamiento implantológico de hasta 1 año.

Deben aportar todos los datos de Historia clínica que se recogen en la Hoja de datos y valores analíticos y DXA previa al estudio y al año de la colocación de implantes.

Lo mismo para el grupo control salvo que no tomaban bisfosfonatos sino otros medicamentos para tratar su Osteopenia, como

THS (Terapia Hormonal Sustitutiva) vit D/Ca, raloxifeno , ranelato de estroncio.

Todas ellas firmaron un Consentimiento Informado específico para el estudio.

(Apéndice 1)

Criterios de exclusión

Son básicamente , pacientes con enfermedades sistémicas descontroladas, infecciones agudas orales, enfermedades psiquiátricas y específicos, **pacientes con enfermedades malignas con hipercalcemia o metástasis óseas tratadas con bisfosfonatos i.v.**

No se eliminó a las pacientes previa o simultáneamente tratadas con corticoterapia sistémica ni con otras enfermedades metabólicas o endocrinológicas concomitantes, consideradas como factores de riesgo para desencadenar Osteonecrosis de Maxilares por tratamiento con Bisfosfonatos.

Se consideró criterio de exclusión los casos que requirieron implantes inmediatos postextracción por presentar variables propias de su evolución diferentes o confusoras con respecto a la estabilidad primaria medida en nuestro estudio, y aquellos casos que requirieron alguna técnica avanzada previa o simultánea como dilatación crestal, elevación sinusal, y otros tipos de injertos óseos.

También se excluyeron pacientes que no mostrasen disponibilidad para acudir a la consulta para la recogida de datos y el seguimiento.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de ensayos clínicos del Hospital San Carlos de Madrid (**Apéndice 2**).

Todos los datos de cada paciente se introdujeron en una HOJA de RECOGIDA de DATOS (**Apéndice 3**) numerando las pacientes como **CC** "Casos Control" y **CE** "Casos Estudio" ambas series desde el número 1 al 9.

5.2 Planificación

A la recepción de las pacientes, se rellenó en cada caso una hoja de recogida de datos individual igual a la del **Apéndice 3**, constatando nombre, edad, talla, peso y edades de menarquia y menopausia. Se recoge también si la paciente está en tratamiento con medicamentos que afecten al metabolismo del calcio.

Por supuesto, se recogen los medicamentos con los que es tratada su osteoporosis u osteopenia, y desde cuando los toma. También hábitos tabáquicos, de toma de alcohol y café, estilo de vida (dieta y ejercicio), suplementos vitamínicos y cualquier patología concomitante que pueda constituir factor de riesgo para la enfermedad o relacionados con el desencadenamiento de Osteonecrosis de Maxilares por Bisfosfonatos.

Los dos grupos Estudio y Control , se determinaron por la toma o no de Bisfosfonatos para tratar su Osteoporosis. Se les iba asignando un número por orden de llegada e inclusión en el estudio en cada uno de los dos grupos respectivos , a saber, 1CE,2CE,3CE, y así sucesivamente. Igual con los casos control : 1CC, 2CC, 3CC....

DIAGNOSTICO RADIOLOGICO

En el diagnóstico previo y planificación del caso, las pacientes se realizaron todas una exploración de Scanner tipo CONEBEAM CT . Las pacientes admitidas al estudio traían el estudio densitométrico solicitado, de diferentes consultas , junto a las determinaciones analíticas que a continuación se reseñan.

DETERMINACIONES ANALITICAS

Previo al comienzo del tratamiento y al año de colocados los implantes, las pacientes eran requeridas de aportar como pruebas diagnósticas previas y de control para este estudio las determinaciones siguientes:

HEMATIES
HEMATOCRITO
HEMOGLOBINA
LEUCOCITOS
GLUCOSA
CREATININA
UREA
COLESTEROL
HDL
LDL
TRIGLICERIDOS
PROTEINAS TOTALES
ALBUMINA
T4L
TSH
FOSFORO
CALCIO
FOSFATASA ALCALINA
PTH EN ANALISIS
25-OHD
P1NP
CTX

Todas las pacientes acudieron a realizarse las extracciones al mismo centro de referencia de análisis clínicos, a la sazón, MEGALAB C/Alfonso XII 42-Madrid 28014.

Las pacientes siempre fueron en ayunas y antes de las 9 de la mañana para disminuir la variabilidad circadiana de los marcadores óseos.

Se recogieron los datos de las Analíticas previas y de sus Densitometrías óseas y se incluyeron en la hoja de cada paciente. Se realizó una exploración intraoral para determinar regiones edéntulas y determinar en cada caso el tipo de prótesis más adecuado, en pleno consenso y consentimiento de la paciente. Se tomaron las RVG que se estimaron necesarias y modelos de estudio de ambos maxilares.

También en esa hoja de recogida de datos, se anotó cualquier dato importante durante las cirugías y en el postoperatorio, evolución, así como tipo de implante, localización y prótesis.

Se realizó una planificación implantológica tradicional, usando en todos los casos las exploraciones CONEBEAM aportadas por cada paciente, con las plantillas quirúrgicas suministradas por el centro de radiodiagnóstico.

5.3 Acto Quirúrgico

Una vez explicado el tratamiento a seguir a las pacientes, se las citaba para realizar las cirugías, previo nuevo consentimiento informado específico de implantología utilizado habitualmente en la clínica. **Apéndice 4**

Previo a la intervención, las paciente se enjuagaban con Colutorio de Clorhexidina durante 30 segundos.

La técnica anestésica fue la habitual: Troncular inferior con bucal, si así se requería para maxilar inferior, y tronculares superiores de nervios alveolares superiores y nasopalatino con palatino anterior. Se seleccionaba el tipo de anestesia con o sin vasoconstrictor basándose en el historial médico y tratamientos concomitantes que recibía cada paciente.

Se realizaban incisiones lineales crestales y si era necesario, descargas en sectores posteriores bucales, nunca en los anteriores. En los colgajos de implantes para

sectores con dientes remanentes , se usaban incisiones festoneadas sobre la encía libre combinadas con el trazo lineal.

El despegamiento era mucoperióstico de espesor total

Para atravesar la cortical alveolar siempre se usó una fresa de lanceta con buena irrigación. Y a continuación, la secuencia de fresado habitual en la práctica implantológica.

La sutura siempre con seda de 3-0 con puntos simples o sutura continua. Esta se retiró a los 7 días.



Figura 12: Colgajo y despegamiento en cirugía para colocar implantes en zona 36-37

Los cuidados fueron los habituales en cualquier procedimiento implantológico habitual, recomendando cepillo quirúrgico que se le entregaba a cada paciente desde el día siguiente con clorhexidina en gel o colutorio sobre herida al menos 3 veces al día. Los pacientes portadores de prótesis removibles eran requeridos de no usarla los primeros días, y realizar dieta blanda.

Para el postoperatorio se recomendó a las pacientes la toma de antibiótico Augmentine ® 500mg a 1 comprimido cada 8 horas durante 6-7 días, y como analgésico Ibuprofeno 600 mg 1 comprimido cada 8 o 12 horas , a demanda.

En caso de problemas digestivos se sustituyó el Augmentine por Amoxicilina EFG 1gr, 1 comprimido cada 12 horas durante 6-7 días y Nolotil ®capsulas también a demanda. No hubo en la muestra ninguna paciente alérgica a penicilinas y derivados.

5.4 Técnica Quirúrgica Implantológica

Se colocaron 70 Implantes de hexágono externo en diferentes medidas de longitud y diámetros, según las necesidades de cada caso concreto.

Se han colocado implantes de las siguientes longitudes: 8,5mm – 10 mm- 11,5mm y 13 mm. con diámetro entre 3,6 mm - 4,2mm y 4,8 mm en el cuerpo del implante (se denominan S-3, S-4 y S-5).

Se utiliza la secuencia de fresas según aconseja la casa comercial. Se marcó la posición de cada implante usando una fresa de lanceta que atravesaba la cortical .

Se pasaba la 1ª fresa helicoidal de 2,3 mm de diámetro a máximo 1000 rpm, ajustando la profundidad en cada caso y apreciándose en este primer paso la calidad ósea para corregir en las siguientes fresas velocidad de fresado, y asegurando la dirección correcta , se pasaba la 2ª fresa de 2,8 mm. La siguiente fresa de 3,0 mm se pasaba para los implantes de S-3, siendo esta la última en caso de hueso tipo I y II, necesitando el macho de rosca sólo en algún caso de implantes colocados en la sínfisis mandibular. Cuando el implante era colocado en huesos tipo III o IV, no se pasaba la última fresa por completo, sólo los primeros milímetros para evitar el cabeceo en el momento la inserción. También el fresado en estos tipos de hueso se realizaba a baja velocidad sin pasar de 50 rpm, recogiendo gran cantidad de virutas óseas que se reutilizaban en las superficies de espiras expuestas coronalmente por defectos en alguna de las tablas , mezcladas con NANOBONE ® Dentaaurum compuesto de hidroxapatita no sinterizada+ Si O₂.



Figura13: NanoBone ® Dentaaurum

Particulado 0,6-1 mm

Para los implantes de s-4 se pasaba la fresa de 3,6 mm y para los de s-5 la siguiente fresa de 4,2 mm excepto en casos de hueso blando.

La inserción de los implantes siempre era a 15 rpm con el aditamento para contrángulo y controlando el torque de inserción con el motor según el tipo óseo, siendo en huesos tipo I y II de más de 50 Ncm, momento en que había que utilizar la carraca manual del sistema. Todos ellos se colocaron de forma crestal a nivel óseo y se usó al final, el tornillo de cierre suministrado habitualmente.

5.5 Medida de Estabilidad Primaria

Se tomó en este momento la primera medida con el smartpeg de tipo 1 colocado de forma manual sobre cada implante y aplicando el Osstell®, que reflejó la medida de la estabilidad primaria inicial, medida en sentido bucolingual y mesiodistal. Se colocó en cada caso el tornillo de cierre suministrado junto al implante, y se suturó el colgajo. Se realizó siempre 1 RVG de control postoperatorio.

Todos estos datos se transcribieron en la hoja individual de recogida de datos.



Figura 14:Implante TSH
DEFCON ® s-5 colocado en
posición 36

Los controles radiológicos postquirúrgicos se realizaron con el aparato de Radiovisiografía intraoral existente en la zona quirúrgica.

5.6 Evolución y Control Postoperatorio

A la semana se retiraba la sutura evidenciando si había alguna complicación infecciosa, cosa que no sucedió en ninguno de los casos, y se realizaba una segunda RVG.

Las pacientes eran revisadas cada 15 días el primer mes de oseointegración para evaluar la correcta maduración de tejidos blandos sobre o alrededor de los implantes. Luego 1 vez al mes con control radiológico.

Para estimar el tiempo óptimo de la carga, que fue de tipo diferido, nos basamos en el valor inicial de ISQ en la cirugía y la apreciación personal sobre calidad de hueso en el momento quirúrgico, así como, el torque de inserción. El tiempo para la oseointegración y carga de los implantes osciló entre 2 meses para maxilar inferior y 5 en algún caso de maxilar superior de hueso muy blando.

5.7 Carga y Prótesis

Transcurrido este tiempo, en algunos casos, fue necesaria gingivectomía de 2ª fase implantológica para comenzar la fase protodóntica. Esto se realizó con bisturí, pinzas mosquito y legra tipo Lucas. A continuación, se efectuó la colocación de pilares de cicatrización transgingivales de diversas alturas, según el espesor del tejido blando. Tras nueva comprobación radiológica de la buena colocación de estos, se citó a las pacientes a la semana siguiente para realizar la 2ª medida de Osstell®, y así descubrir la estabilidad secundaria o definitiva tras oseointegración y previa a la carga.



Figura 15 : Pilares de cicatrización colocados en 2ª fase

Si la medida de ISQ llegaba a 60 se procedía a la toma de impresiones, lo que ocurrió en todas las situaciones pues no se perdió ningún implante en esta fase de oseointegración.

Para la toma de impresiones se usaron los transfer del sistema DEFCON® con cubeta abierta y doble impresión de siliconas densas y fluída.



Figura 16: Transfer de impresiones protéticas con cubeta abierta para implantes TSH

Al cabo de varios días, se procedió a probar estos transfer unidos por DURALAY® y días después se probaron las estructuras metálicas para comprobar el ajuste clínico y radiológico.

En cuanto a la prótesis sobre implantes, estas se adecuaron a cada caso concreto requerido por las pacientes: Sobredentaduras con anclajes Locator, prótesis fijas atornilladas y coronas individuales también atornilladas..

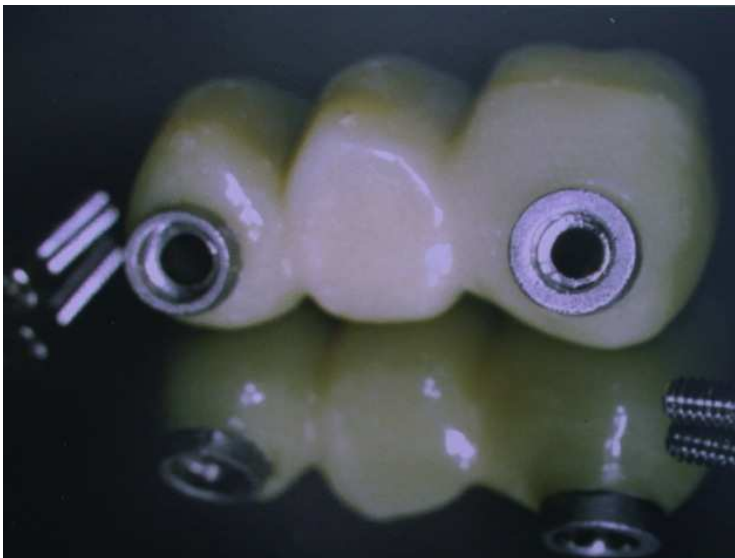


Figura 17: Prótesis atornillada para una paciente del estudio

No se colocó ningún tipo de pilar en los casos atornillados ,y una vez confeccionadas las prótesis, se atornillaron a 30 Ncm con la carraca dinamométrica suministrada en el sistema y los tornillos originales de prótesis. Los casos cementados, se realizaron sobre pilares realizados con calcinables colados, y también se atornillaron a 30 Ncm, cementándose después las coronas con Sensitemp Resin® de Sultan Healthcare para poder despegarlas en 1 año con l fin de realizar la medida nueva del Osstell® en la evolución.

5.8 Revisión a los 6 meses y al año

Transcurridos 6 meses, se citó a las pacientes del estudio de nuevo. Se les realizó RVG de control y comprobación de grado de inflamación gingival por si necesitaban tratamiento de Higiene.

Al año se repitió a todas las pacientes la analítica con todos los valores de marcadores óseos previos y se las citó para evaluar con RVG el comportamiento de esos implantes en el hueso circundante ,y se utilizó el Osstell® para comprobar el nuevo valor de ISQ.

Todos los datos se incluyeron en las hojas de recogida de datos.

6. METODOLOGIA ESTADISTICA

1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio analítico prospectivo lineal a 1 año de casos y controles. Todos los sujetos incluidos en el estudio dieron su consentimiento informado y se respetaron los principios establecidos en la declaración de Helsinki.

2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se trata de un grupo de 17 pacientes a los que se les colocaron 70 implantes siguiendo los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos.

3. VARIABLES REGISTRADAS, CARÁCTER DE LAS MISMAS Y ASPECTOS TÉCNICOS.

De los 70 implantes considerados variables cualitativas independientes, 40 son casos control y 30 son casos estudio.

La edad de las pacientes también es variable cualitativa pues se estratificó en 4 tramos: menos de 60, entre 60 y 70, entre 70 y 80 y mayores de 80.

Otras variables cualitativas fueron: el tipo óseo, la zona de colocación de cada implante, el diámetro, la longitud, el torque de inserción y el tipo de tratamiento para la osteoporosis, el valor de T-Score en cadera y en columna lumbar, así como el número de años que las pacientes del grupo estudio llevaban tomando bisfosfonatos.

En cuanto a las variables cuantitativas, estas fueron las determinaciones analíticas de Beta-CTX antes de comenzar el estudio y al año, lo mismo que la determinación de P1NP, vitamina D y PTH. También se incluyeron aquí las diferentes medidas de ISQ en el momento quirúrgico, en la precarga y a los 12 meses. El ISQ se midió como variable cuantitativa.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico de resultados se utilizó el paquete estadístico SPSS 19.0 para Windows.

Los métodos estadísticos utilizados fueron los siguientes (SPSS, 2010):

- Estadística descriptiva de las variables cuantitativas (procedimiento DESCRIPTIVE) para la descripción de las muestras: media, desviación estándar, máximo, mínimo, mediana, desviación estándar de la media, etc. (*Ferrán, 1996*).

- Estadística descriptiva de las variables cualitativas (procedimiento FREQUENCIES), con la obtención de frecuencias y porcentajes de las categorías. (*Ferrán, 1996*).

- Tablas de contingencia para la relación entre variables cualitativas (procedimiento CROSSTABS). Test de la chi cuadrado (χ^2) para contrastar la independencia o influencia entre dos variables cualitativas, donde se emplea el test de la chi cuadrado de Pearson con información en cada casilla de la tabla de contingencia del porcentaje en fila y los residuos corregidos no tipificados para ayudar a descubrir las tramas en los datos que contribuyen a una prueba de chi-cuadrado significativa. (*Everitt, 1992 y Ferrán, 1996*).

- Análisis de la varianza, ANOVA (procedimiento ONEWAY), para la comparación de múltiples medias. Cuando el valor global de la F de Snedecor es significativo nos indica que las medias en los grupos no son iguales. Se muestra el test de Duncan que realiza comparaciones múltiples de medias, ordenando las medias de menor a mayor y compara las diferencias entre pares (menor-mayor), conectando los grupos que no difieren significativamente. De esta manera halla subconjuntos de medias no significativamente diferentes. Si dos medias se agrupan en un mismo subconjunto no son diferentes significativamente, en otro caso serán diferentes significativamente. (*Ferrán, 1996*) (*Sánchez, 1996*).

- Test de la *t* de Student pareada (procedimiento T-TEST) para la comparación muestras relacionadas comparando las medias de un atributo en dos examinadores. (*Ferrán, 1996*).

Para la estadística comparativa en las variables cuantitativas se ha usado el test de la t de Student para muestras independientes a fin de poder compararlas; y el test de la χ^2 o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas.

En todos los casos el nivel de significación exigido fue $p \leq 0.05$

Se han realizado tablas de contingencia para intentar relacionar años de tratamiento de bisfosfonatos con tipo óseo y con ISQ; entre torque de inserción y tipo óseo; entre torque de inserción e ISQ; entre tipo óseo y t-Score de columna lumbar y de cadera. Asimismo, se ha intentado relacionar edad con tipo óseo, torque de inserción y con ISQ.

Se han realizado test de ANOVA para un factor comparando variables cuantitativas (valores de las analíticas aportadas por los pacientes) con los distintos tramos por edad.

También se ha realizado el ANOVA comparando años de tratamiento de Bisfosfonatos con valores de ISQ; ISQ con torque de inserción y de ISQ con grupos de edad. En todos estos ANOVA cuando la diferencia era significativa, se aplicó la prueba de Bonferroni de comparaciones múltiples, para destacar entre qué grupos hay diferencias.

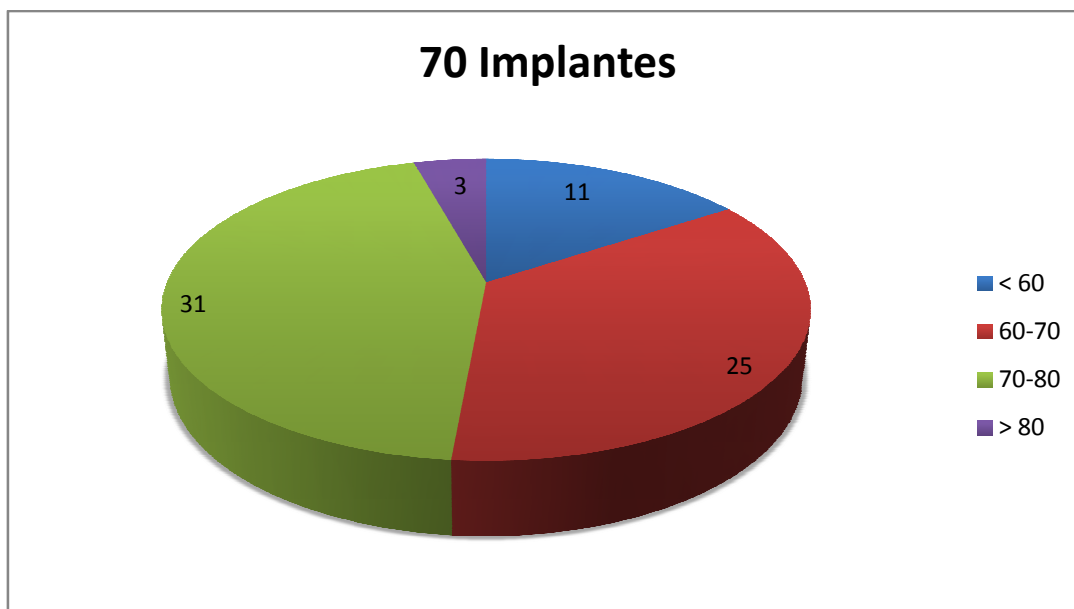
V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

5.1 ANALISIS DESCRIPTIVO

De los 70 implantes colocados, 40 (57,1%) fueron en los casos control y 30 (42,9%) en los casos estudio.

La edad de las pacientes es la reflejada en la **gráfico 1**. Se categorizó en 4 tramos: < 60 años , entre 60 y 70, entre 70 y 80 y < de 80 años .



La media de edad es de 68,4 años (Desviación típica 9,852 Lím.45 y 89)

La distribución de valores sigue la **tabla 13** : Tramos de edad y número de implantes colocados

EDAD	FRECUENCIA (NUMERO IMPLANTES COLOCADOS)	PORCENTAJE
< DE 60 AÑOS	11	15,7
ENTRE 60-70	25	35,7
ENTRE 70-80	31	44,3
> DE 80 AÑOS	3	4,3

Los tipos óseos I,II,III y IV según la clasificación de Lekholm yZarb(153) encontrados en la muestra y evaluados según la zona de colocación de cada implante son reflejados en

Gráfico 2

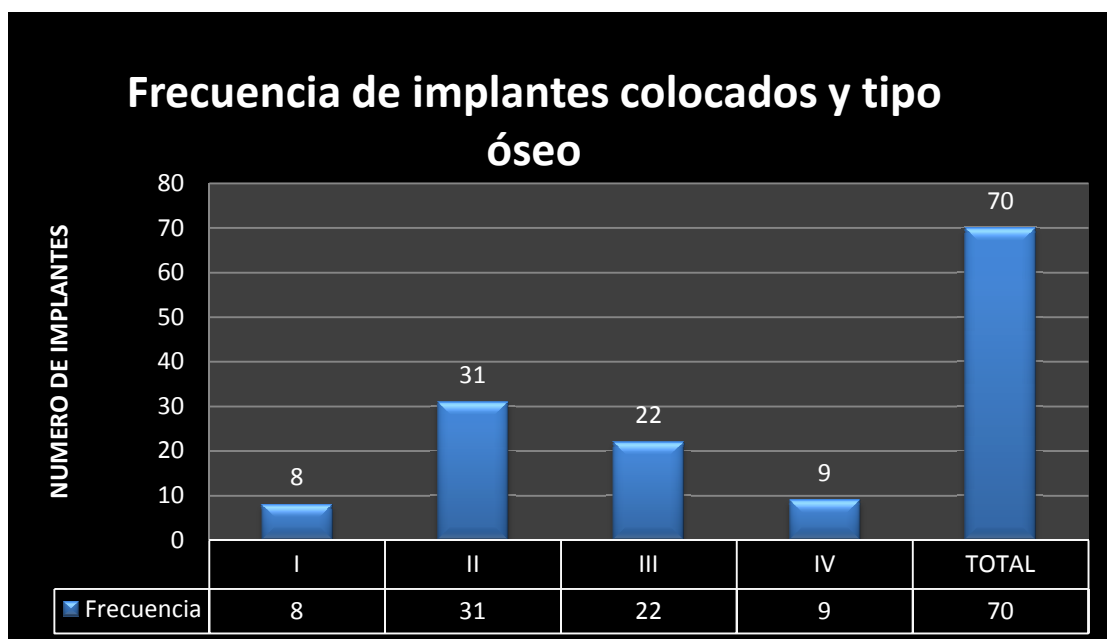


Tabla 14 : Número de implantes colocados en cada tipo óseo

Tipo Oseo	Frecuencia	Porcentaje
I	8	11,4
II	31	44,3
III	22	31,4
IV	9	12,9

El tipo óseo más frecuente en la muestra ha sido el tipo II y luego el III.

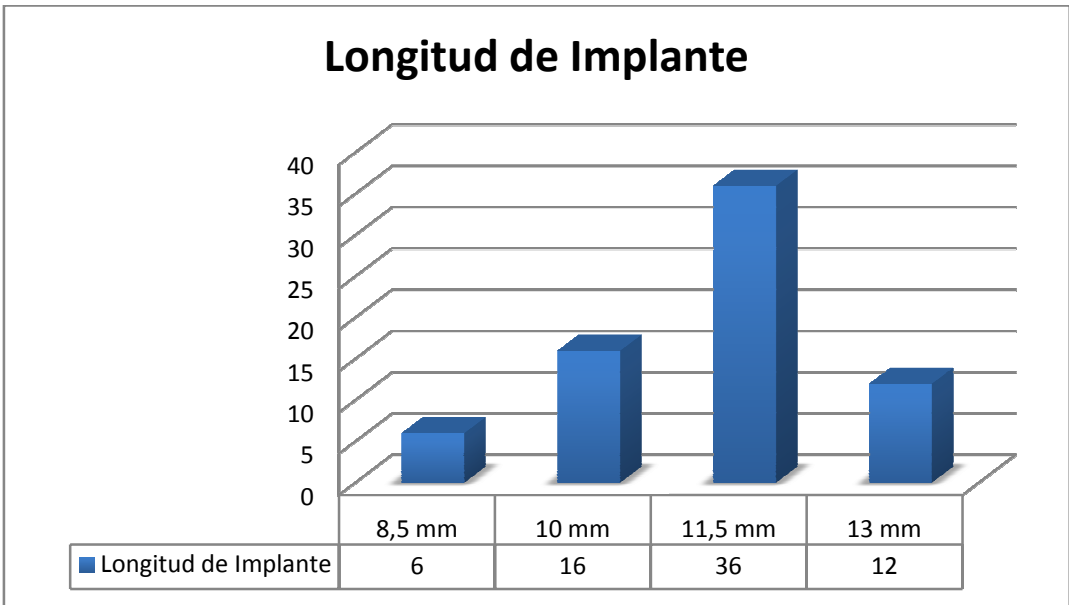
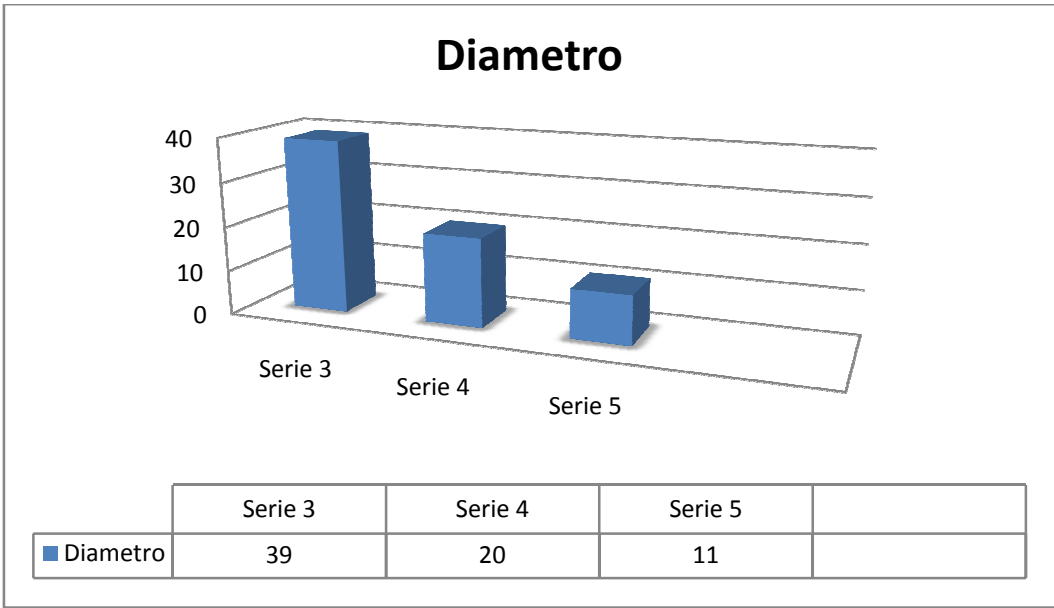
La ubicación de los implantes se dividió para su estudio en zona anterosuperior, zona posterosuperior, zona anteroinferior y zona posteroinferior. Las frecuencias de los implantes en estas zonas se ve en la **tabla 15**

Zona Implante	Frecuencia	Porcentaje
Ant.Sup.	10	14,3
Post.Sup.	23	32,9
Ant.Inf	14	20
Post.Inf	23	32,9

Las regiones más frecuentemente edéntulas en población mayor de 50 años son las molares en nuestra muestra.

En las **Gráficos 3 y 4** hacemos un resumen de las frecuencias de diámetro y longitud de los implantes colocados en el estudio.

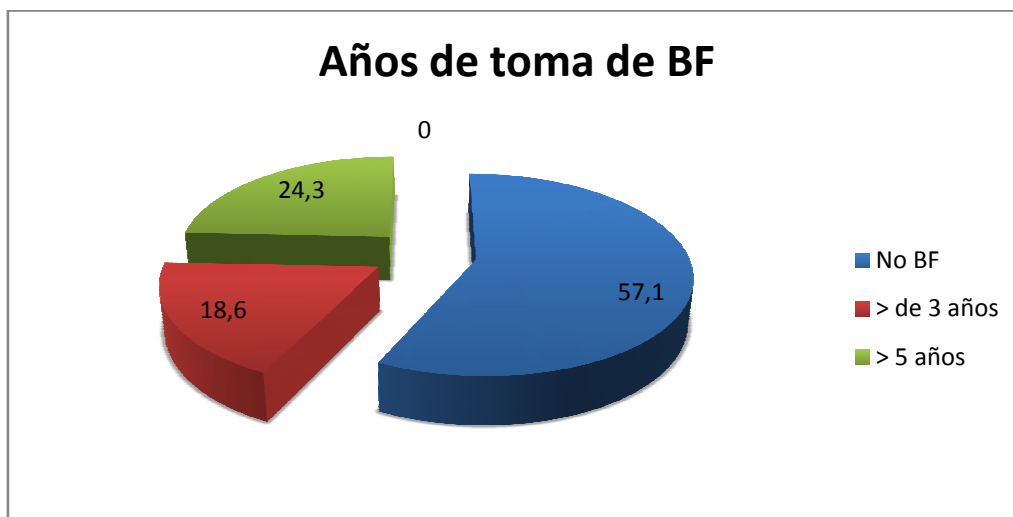
Más de la mitad de los implantes colocados (55,7%) han sido de serie-3, es decir de 3,7 mm de diámetro y de 11,5 mm de longitud un 51,4%.



El **tiempo** que estaban **tomando bisfosfonatos** las pacientes de los casos estudio cuando comenzó el trabajo se dividió en dos periodos de tiempo: durante más de 3 años o durante más de 5 años. Los casos control y las pacientes que tomaban bisfosfonatos desde hacía menos de 3 años, se agruparon en un mismo subgrupo al que se denominó “No BF”, para seguir las recomendaciones de la AAOMS actuales en cuanto a medidas preventivas y actitud terapéutica.

El 57,1 % de las pacientes pertenecían al subgrupo “No BF”; El subgrupo de las que tomaban cualquier BF durante más de 3 años representó un 18,3% y el de las pacientes tratadas más de 5 años con BF ascendió a 24,3 %.

Gráfico 5: Frecuencias de años de tratamiento con bisfosfonatos



En cuanto a la **terapia** que seguían las pacientes **para su osteoporosis /Osteopenia** el 100 % recibía vitamina D + Calcio y las que padecían osteopenia, del grupo control, además estaban tratadas con un SERMs llamado Raloxifeno 3 de las 8 pacientes de la muestra (37,5 %).

El 100% del grupo estudio (9 pacientes) tomaba BF y el reparto es, de 3 pacientes que tomaban Ibandronato (33,3%), 2 tomaban Risedronato (22,2 %) y 4 tomaban Alendronato (44,4%).

El **torque de inserción** de los Implantes en el acto quirúrgico se repartió según la siguiente tabla de frecuencias.

Tabla 16

Torque de Inserción	Frecuencia	Porcentaje
> 50 Ncm	30	42,9
> 45 Ncm	25	35,7
<35 Ncm	15	21,4

Estos resultados apoyan que la mayoría de los implantes (78,6%) fueron insertados con un Torque bastante alto, lo que define la dureza inicial del hueso y confirma la buena estabilidad primaria de gran parte de la muestra.

Entre las **variables cuantitativas** tenemos ISQ en los distintos momentos de la medida , esto es, al colocar los implantes, el momento de la carga y 12 meses.

Tabla 17

Recoge las medias de **ISQ** en cada momento de medidas.

	Media	Desv. Típ.	Mínimo	Máximo
ISQ Ø	66,56	9,820	40	84
ISQ Precarga	73,01	7,990	54	89
ISQ 12 meses	77,44	7,212	62	90

Las Tablas 18 y 19

Recogen las frecuencias de distribución del T-Score de Columna Lumbar (CL) y de cadera en la muestra. Como se observa, el mayor porcentaje de casos se desvía hacia el T- Score > de 2,5 lo que se corresponde con la definición del valor diagnóstico para Osteoporosis. Es decir, en la muestra hay más casos confirmados por valor densitométrico de osteoporosis tanto en CL como en cadera, aunque en esta última mucho menos.

T-Score CL	Frecuencia	Porcentaje
>2,5	40	57,1
2-2,5	10	14,3
1,5-2	18	25,7
<1,5	2	2,9

T-Score Cadera	Frecuencia	Porcentaje
>2,5	30	42,9
2-2,5	13	18,6
1,5-2	18	25,7
<1,5	9	12,9

Otra observación respecto a las tablas de frecuencias es que el siguiente subgrupo en frecuencia respecto a valor de T-Score, ha sido el que va entre 1,5 y 2, esto es, mujeres con osteopenia según sus valores densitométricos.

5.2.TABLAS DE CONTINGENCIA y TEST de ANOVA de UN FACTOR

H.1

Para intentar encontrar la **relación entre los años de Tratamiento** de las pacientes **con bisfosfonatos y el tipo óseo** detectado en los Scanners diagnósticos aportados por las pacientes, y por la percepción de la cirujana en el momento de la preparación del lecho implantológico, se usó un test de χ^2 .

Tabla 20: Tipo óseo vs. Años de Tto. con BF

Años BF	Tto	TIPO OSEO			
		I	II	III	IV
No BF	Recuento	5	19	11	5
	%dentro de años de Tto	12,5 %	47,5%	27,5 %	12,5 %
	Residuos Corregidos	,3	,6	-,8	-,1
> de 3 años	Recuento	3	6	4	0
	%dentro de años de Tto	23,1 %	46,2 %	30,8 %	0 %
	Residuos Corregidos	1,5	,5	-2,5	1,4
> de 5 años	Recuento	1	6	8	2
	%dentro de años de Tto	5,9 %	35,3 %	47,1 %	11,8 %
	Residuos Corregidos	-,8	,2	,8	-,7

Los residuos corregidos > 2 quieren decir que es un valor muy superior al esperado y si son < 2 es que son valores muy por debajo de lo esperado.

El valor χ^2 . de Pearson tiene una **significación negativa de 0,251** (cuando $p < 0,05$ si hay diferencias significativas), por lo que se concluye que en esta muestra **no existe**

relación entre el tipo óseo y los años de tratamiento con BF que llevarán tomando las pacientes.

A continuación veremos el estudio entre **años de Tto. con Bisfosfonatos y el ISQ** en los distintos momentos de medición que llamaremos el momento \emptyset , precarga y a los 12 meses. Para ello, se ha utilizado el test de ANOVA para un factor.

Tabla 21

Relación entre años de tratamiento con bisfosfonatos y el ISQ en diferentes momentos de medida

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mini Mo	Maxi mo
					Lim inf	Lim sup		
ISQ \emptyset No BF > 3 años > 5 años	40	66,20	8,890	1,406	63,36	69,04	40	83
	13	65,69	12,352	3,426	58,23	73,16	45	80
	17	68,06	10,268	2,490	62,78	73,34	50	84
ISQ No BF Precarga >3 años > 5 años	40	72,75	6,507	1,029	70,67	74,83	59	85
	13	71,85	11,179	3,101	65,09	78,60	54	89
	17	74,53	8,639	2,095	70,09	78,97	60	87
ISQ No BF 12 m > 3 años > 5 años	40	77,30	6,442	1,019	75,24	79,36	66	90
	13	75,31	9,844	2,730	69,36	81,26	62	90
	17	79,41	6,529	1,584	76,05	82,77	65	90

Se ve ,efectivamente, un incremento suavemente gradual en las medias de **medidas de ISQ en el tiempo** de evolución del estudio tras la carga según el grupo asignado de mujeres sin tratamiento **con BF** o con más de 3 o más de 5 años de tratamiento con este medicamento. Pero al aplicar el test de ANOVA se ve que esas diferencias **no son significativas para una $p > 0,05$** . Estos resultados , se recogen en la **Tabla 21**

Tabla 22

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	Significación (si $p < 0,05$)
ISQ Ø				
Intergrupos	53,161	2	26,581	0,764
Intragrupos	6600,110	67	98,509	
ISQ Precarga				
Intergrupos	59,558	2	29,779	0,634
Intragrupos	4345,428	67	64,857	
ISQ 12 m				
Intergrupos	125,985	2	62,992	0,302
Intragrupos	3463,287	67	51,691	

H2. Relación entre torque de inserción, ISQ y DO.

Para determinar la posible relación entre el ISQ y el torque de inserción se realizó también un test de ANOVA de un factor, por ser ambas variables cuantitativas. Lógicamente, el único momento a comparar fue el momento quirúrgico del torque de inserción de implantes y la medición del valor de ISQ recién insertados los implantes.

Tablas 23 y 24

Se recogen los datos descriptivos y la significación.

	TORQUE	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mini Mo	Maxi mo
						Lim inf	Lim sup		
ISQ >50		30	66,70	9,791	1,788	63,04	70,36	40	83
>45		25	66,68	10,980	2,196	62,15	71,21	45	83
<35		15	66,07	8,345	2,155	61,45	70,69	49	84

ANOVA

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	Significación (si $p < 0,05$)
ISQ \emptyset				
Intergrupos	4,598	2	2,299	0,977
Intragrupos	6648,673	67	99,234	

Como se puede observar en las tablas, el mayor número de implantes (30 Implantes) que se colocaron se hizo con un torque de más de 50 NCM, seguido por otros 25 también por encima de 45 NCM en el momento de la inserción quirúrgica. Este valor implica buena estabilidad ósea primaria. Pero al aplicar el ANOVA **para relacionar el ISQ** medido en ese momento **con el torque**, la relación **no era significativa** (Valor 0,977 para $p < 0,05$).

Otro de los datos estudiados ha sido la posible **relación** en la muestra de estudio entre **Torque de Inserción y Densidad ósea**. Estos resultados se recogen en la siguiente tabla de contingencia y el test para estudiar los valores fue el χ^2 pues ambas eran variables cualitativas.

Tabla 25:Torque de inserción vs. Tipo óseo

Torque de Inserción	TIPO OSEO			
	I	II	III	IV
>50 Recuento	0	10	14	6
% dentro de Torque	0%	33,3%	46,7%	20%
Residuos corregidos	-2,6	-1,6	2,4	1,5
>45 Recuento	8	12	2	3
% dentro de Torque	32%	48%	8%	12%
Residuos corregidos	4,0	0,5	-3,1	-,02
<35 Recuento	0	9	6	0
% dentro de Torque	0%	60%	40%	0%
Residuos corregidos	-1,6	1,4	0,8	-1,7

Al aplicar la prueba del χ^2 de Pearsona estos valores ,nos daba una significación positiva de 0.000 asintótica bilateral para $p < 0,05$ (valor 26,194^a donde $a = 58,3\%$ casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y los grados de libertad son 6), por lo que **si hay una relación estadísticamente significativa entre el torque de inserción y el tipo óseo** observado en las TC diagnósticas previas al estudio.

H.3

Variabilidad de CTX inicial y al año

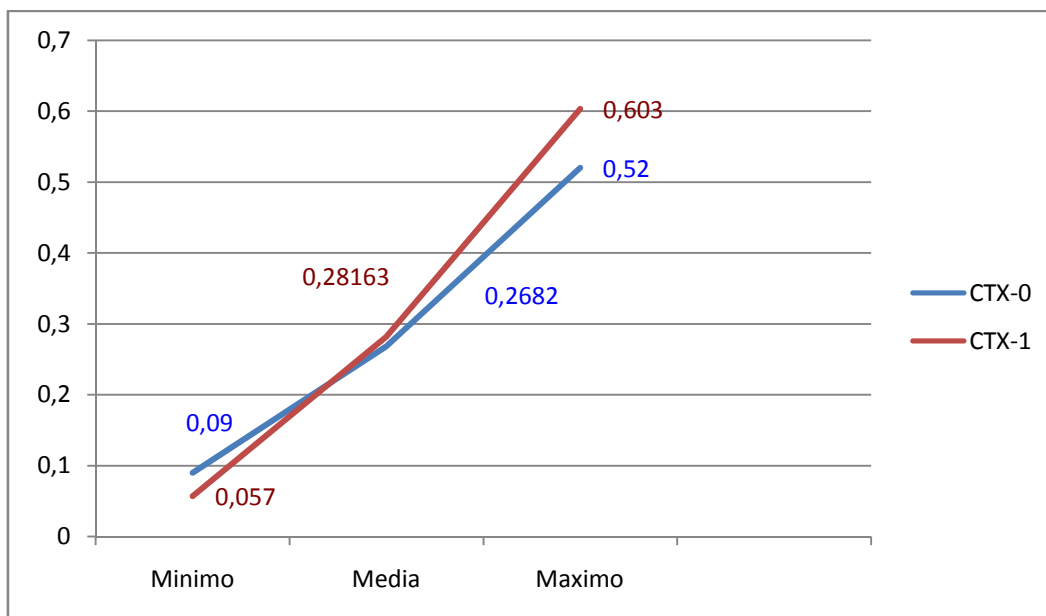
Al ser variables cuantitativas todos los datos analíticos se estudian con media y desviación típica.

Tabla 26: Frecuencias de valores de CTX al momento \emptyset , al año, así como de los otros marcadores óseos como P1NP, Vitamina D y PTH.

	N		Media	Error típico	Desviación típica	Mínimo	Máximo
	Validos	Perdidos					
CTX \emptyset	70	0	0,2682	0,01552	0,12982	0,09	0,52
CTX-1 año	70	0	0,28163	0,18021	0,150775	0,057	0,603
P1NP	46	24	30,0035	2,44271	16,56728	0,12	52,80
P1NP \emptyset	33	37	28,70	4,240	24,359	0	81
Vit D	70	0	49,956	10,4943	87,8016	18	401
PTH	70	0	45,693	2,3151	19,3692	3	108

Los valores de β -CTX medidos al inicio del estudio y al año, están entre los límites recogidos en la **tabla 24** y la **figura 23**. Se encuentran dentro de la media de los valores establecidos en el estudio OFELY para mujeres posmenopáusicas sanas, cifrado en 0,556 ng/ml, valor similar al límite máximo de nuestro estudio, que corresponde al grupo control de mujeres que no tomaban antirresortivos. En cambio, los valores mínimos son los del grupo estudio en donde es sabido que el valor de este marcador se reduce con el tiempo de tratamiento, que en nuestros criterios de inclusión vino establecido como toma de bisfosfonatos durante más de 6 meses.

Gráfico 6 :Variación de los Valores de marcador Beta-CTX en 1 año medidos en ng/ml.



También se ha querido reflejar la **posible relación entre tramos de edad y las cifras de β -CTX**, aplicando el test de **ANOVA** de un factor. Los tramos de edad estudiados son siempre, mujeres menores de 60 años, entre 60-70 años, entre 70-80 años y > de 80.

Tablas 27 y 28: Edad vs Valores de β -CTX

Descriptiva

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
CTX Ø	-60	11	,3900	,12033	,03628	,3092	,4708	,23	,52
	60-70	25	,2361	,12465	,02493	,1846	,2875	,09	,43
	70-80	31	,2495	,12178	,02187	,2049	,2942	,11	,41
	80-	3	,2810	,00000	,00000	,2810	,2810	,28	,28
CTX - 1	-60	11	,29073	,067890	,020470	,24512	,33634	,210	,370
	60-70	25	,26552	,145854	,029171	,20531	,32573	,057	,417
	70-80	31	,29194	,182678	,032810	,22493	,35894	,090	,603
	80-	3	,27600	,000000	,000000	,27600	,27600	,276	,276

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
CTX Ø	Inter-grupos	,200	3	,067	4,577	,006
	Intra-grupos	,963	66	,015		
CTX - 1	Inter-grupos	,011	3	,004	,152	,928
	Intra-grupos	1,558	66	,024		

En el resultado del ANOVA vemos que **si hay una relación estadísticamente significativa entre edad y valores de β -CTX en el momento de iniciar el estudio**, con una significación de 0,006 (para una $p < 0,05$). No ocurría lo mismo con los valores de β -CTX al año de vigilancia en nuestro estudio, donde la significación era negativa, de 0,928.

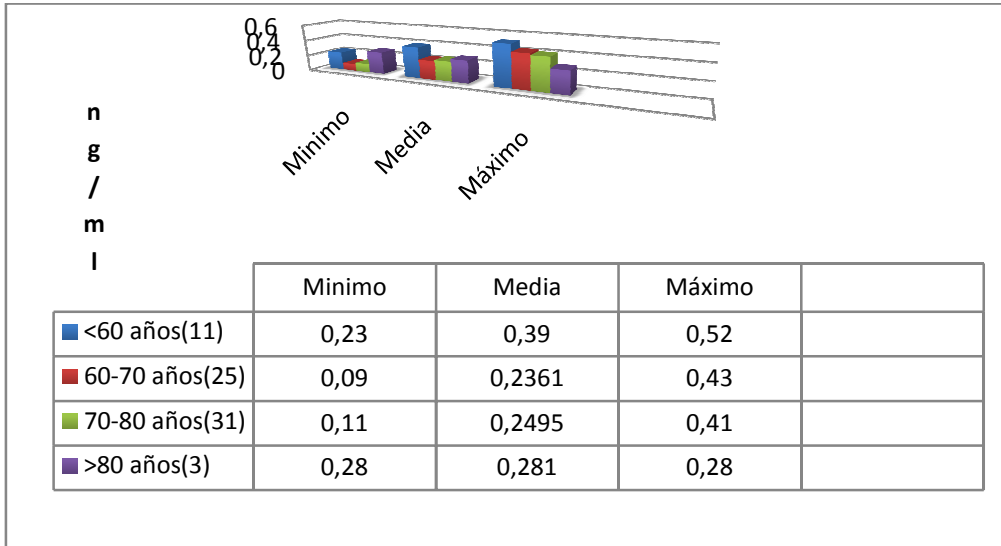
Al resultar significativa estadísticamente esta relación, se procedió a estudiar con el test de BONFERRONI para comparaciones múltiples, entre qué grupos de edad hay más diferencias. Estos datos se reflejan en la **tabla 29**:

BONFERRONI de Comparaciones Múltiples entre distintos grupos de edad en relación al valor de β -CTX en el momento \emptyset .

Variable dependiente	(I) Edad	(J) Edad	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
CTX \emptyset	-60	60-70	,15392*	,04370	,005	,0351	,2728
		70-80	,14045*	,04238	,009	,0252	,2557
		80-	,10900	,07866	1,000	-,1050	,3230
	60-70	-60	-,15392*	,04370	,005	-,2728	-,0351
		70-80	-,01347	,03246	1,000	-,1018	,0748
		80-	-,04492	,07379	1,000	-,2456	,1558
	70-80	-60	-,14045*	,04238	,009	-,2557	-,0252
		60-70	,01347	,03246	1,000	-,0748	,1018
		80-	-,03145	,07302	1,000	-,2301	,1672
	80-	-60	-,10900	,07866	1,000	-,3230	,1050
		60-70	,04492	,07379	1,000	-,1558	,2456
		70-80	,03145	,07302	1,000	-,1672	,2301

Los grupos de edad en **donde es más significativa la diferencia del β -CTX** en el momento inicial del estudio es en las mujeres **menores de 60 años** comparadas con las de **60 a 70 y 70 a 80**.

Gráfico 7 : Descriptiva de Valores de β -CTX \emptyset adaptado a grupos de edad



H.4

Variación ISQ en el momento 0, antes de la carga del implante , y al año de carga.

Para conocer la relación entre estos 3 momentos de medida del ISQ de los implantes y su variación en el tiempo, se ha realizado un test de STUDENT para muestras relacionadas.

Tabla 30

Estadística descriptiva de muestras relacionadas

ISQ	Media	N	Desviación Típica	Error típico de la media
Par 1 ISQ $\emptyset \Leftrightarrow$	66,56	70	9,820	1,174
ISQ precarga	73,01	70	7,990	0,955
Par 2 ISQ $\emptyset \Leftrightarrow$	66,56	70	9,820	1,174
ISQ 12 meses	77,44	70	7,212	0,862
Par 3				
ISQ precarga \Leftrightarrow	73,01	70	7,990	0,955
ISQ 12 meses	77,44	70	7,212	0,862

En esta tablas se recogen las medias de los valores que han ocurrido en las 70 variables independientes que constituyen los implantes, para el ISQ medido en el momento de la cirugía, justo antes de la carga y a los 12 meses.

Al aplicar el test de STUDENT, los resultados se han recogido en la **Tabla 31**:

	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la diferencia al 95%		t	gl	Signif. bilateral
				Lim inf	Lim sup			
Par 1 ISQ $\emptyset \Leftrightarrow$ ISQ precarga	-6,457	7,358	0,879	-8,212	-4,703	-7,343	69	0,000
Par 2 ISQ $\emptyset \Leftrightarrow$ ISQ 12 meses	-10,886	8,694	1,039	-12,959	-8,813	-10,476	69	0,000
Par 3 ISQ precarga \Leftrightarrow ISQ 12 meses	-4,429	4,649	0,556	-5,537	-3,320	-7,970	69	0,000

Como la significación es positiva esto quiere decir que **si hay diferencias significativas para $p < 0,05$ entre las diferentes medidas del ISQ en los distintos momentos del estudio.**

H.5

¿Hay relación en la DO según el tipo óseo de la CT entre pacientes que toman BF ? Lo que se pretende descubrir es si las pacientes del estudio que toman bisfosfonatos tienen una mejor DO medida en tipos óseos, para lo cual, estudiamos sólo los casos estudio que constituyen 40 variables independientes. Se realiza para ello un test de χ^2 de Pearson y el resultado es negativo, es decir, **no hay relación estadísticamente significativa a $p > 0,05$, esto es, que no influye la toma de bisfosfonatos en la DO medida en las TC.**

Estos resultados quedan reflejados en la **tabla 32**:

			TIPO OSEO				Total
			I	II	III	IV	
Casos	Estudio	Recuento	5	19	11	5	40
		% dentro de C/E	12,5%	47,5%	27,5%	12,5%	100,0%
		Residuos corregidos	,3	,6	-,8	-,1	

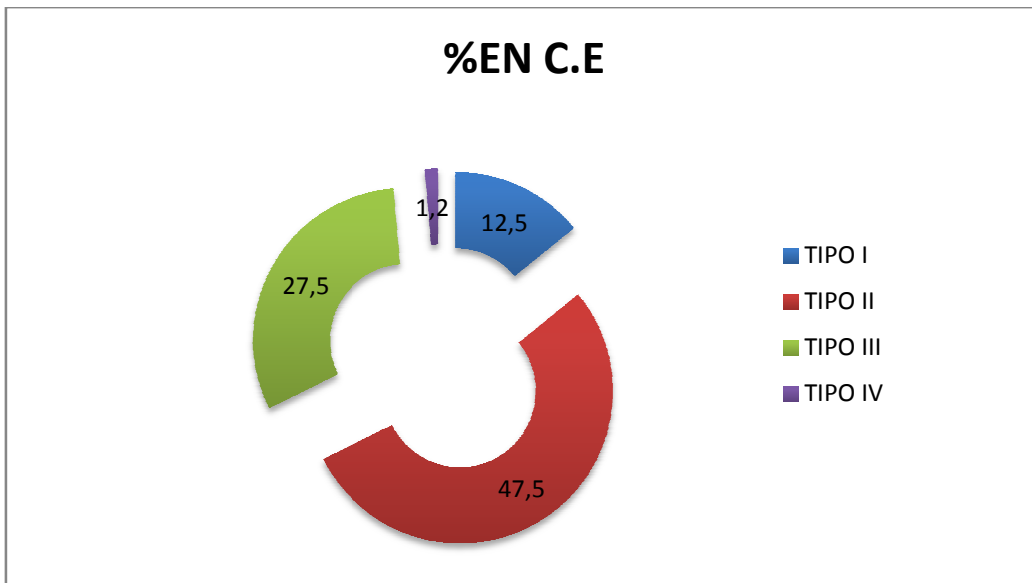
Prueba de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,779 ^a	3	0,854

Para $p > 0,05$ No significativa

^a= 37,5% tiene una frecuencia esperada inferior a 5.

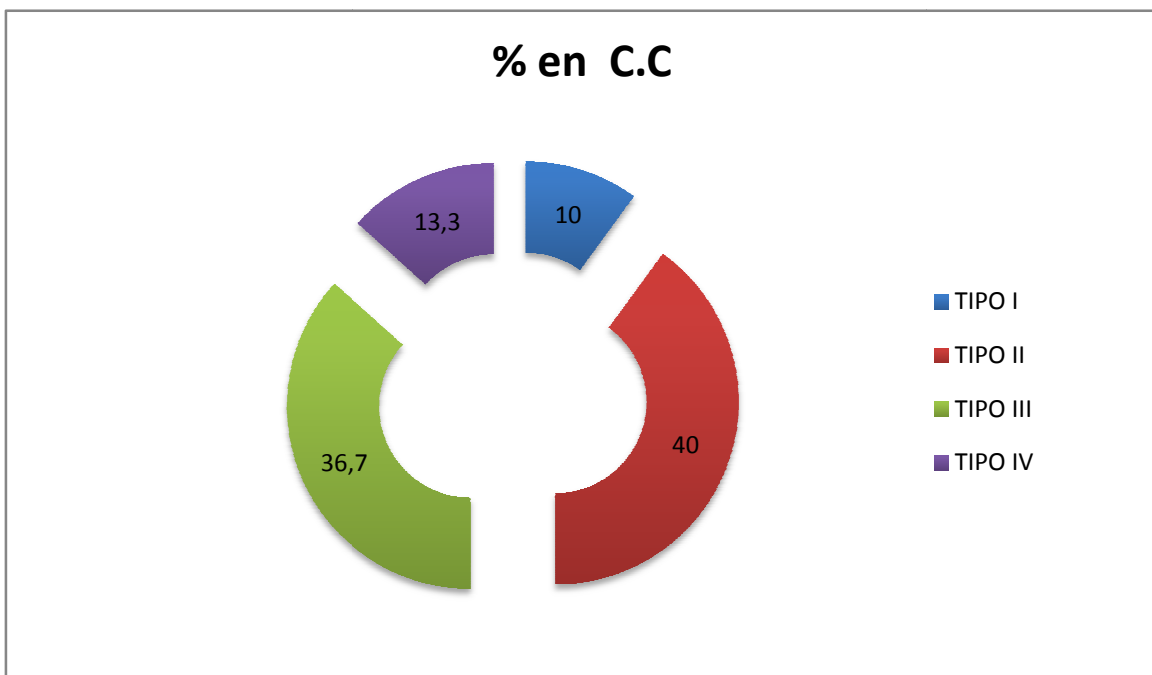
Gráfico 8: Descriptiva de casos estudio en relación a tipo óseo



En esta figura vemos que entre los **casos de estudio**(40) en donde las pacientes todas toman bisfosfonatos **los tipos óseos más frecuentes son el II y el III**, exactamente **igual que en el caso de grupo control** (30) de la **figura 27**, en donde ninguna paciente tomaba BF.

Gráfico 9:

Casos control y tipos óseos



H.6

Relación entre DO en maxilares medida por CT y Densitometría ósea por absorción de protones DXA en columna lumbar y/o cadera total de las pacientes.

Para estudiar esta posible relación, al ser dos variables cualitativas se usan tablas de contingencia y el test estadístico aplicado es la prueba de χ^2 de Pearson.

Tabla 33 y 34

Relación entre DO maxilares medida en las CT diagnósticas y en la cirugía según clasificación de Lekholm y Zarb, y la DO esquelética medida por DXA aportadas por las pacientes en Columna Lumbar.

Tabla de contingencia

		T -SCORE CL				Total
		>2,5	2 - 2,5	1,5 - 2	<1.5	
TIPO OSEO I	Recuento	3	5	0	0	8
	% dentro de TIPO OSEO	37,5%	62,5%	,0%	,0%	100,0%
	Residuos corregidos	-1,2	4,1	-1,8	-,5	
II	Recuento	22	0	7	2	31
	% dentro de TIPO OSEO	71,0%	,0%	22,6%	6,5%	100,0%
	Residuos corregidos	2,1	-3,0	-,5	1,6	
III	Recuento	8	5	9	0	22
	% dentro de TIPO OSEO	36,4%	22,7%	40,9%	,0%	100,0%
	Residuos corregidos	-2,4	1,4	2,0	-1,0	
IV	Recuento	7	0	2	0	9
	% dentro de TIPO OSEO	77,8%	,0%	22,2%	,0%	100,0%
	Residuos corregidos	1,3	-1,3	-,3	-,6	
Total	Recuento	40	10	18	2	70
	% dentro de TIPO OSEO	57,1%	14,3%	25,7%	2,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	30,449 ^a	9	,000
Razón de verosimilitudes	32,705	9	,000
Asociación lineal por lineal	,109	1	,742
N de casos válidos	70		

a. 11 casillas (68,8%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

Como la significación es positiva (0,000) **para $p < 0,05$, la relación si es estadísticamente significativa**, es decir, **si hay relación entre la DO de los maxilares y la DO de columna Lumbar en la muestra** de nuestro estudio.

Se realizó el mismo test de Chi cuadrado con su tabla de contingencia para ver si ocurría lo mismo entre la DO maxilomandibular y la DO esquelética medida por DXA de la cadera.

Los resultados se recogen en las **tablas 35 y 36:**

Tabla de contingencia

			T- SCORE CADERA				Total
			>2,5	2 - 2,5	1,5 - 2	<1.5	
TIPO OSEO I	Recuento	3	5	0	0	8	
	% dentro de TIPO OSEO	37,5%	62,5%	,0%	,0%	100,0%	
	Residuos corregidos	-,3	3,4	-1,8	-1,2		
II	Recuento	14	2	13	2	31	
	% dentro de TIPO OSEO	45,2%	6,5%	41,9%	6,5%	100,0%	
	Residuos corregidos	,3	-2,3	2,8	-1,4		
III	Recuento	10	2	5	5	22	
	% dentro de TIPO OSEO	45,5%	9,1%	22,7%	22,7%	100,0%	
	Residuos corregidos	,3	-1,4	-,4	1,7		
IV	Recuento	3	4	0	2	9	
	% dentro de TIPO OSEO	33,3%	44,4%	,0%	22,2%	100,0%	
	Residuos corregidos	-,6	2,1	-1,9	,9		
Total	Recuento	30	13	18	9	70	
	% dentro de TIPO OSEO	42,9%	18,6%	25,7%	12,9%	100,0%	

Prueba de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	27,309 ^a	9	,001
Razón de verosimilitudes	28,972	9	,001
Asociación lineal por lineal	,847	1	,357
N de casos válidos	70		

a. 11 casillas (68,8%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

Es decir, como aquí también la significación es positiva (0,001) **para $p < 0,05$ la relación también es estadísticamente significativa**, esto es, **si hay relación entre la DO maxilomandibular y la DO de la cadera en la muestra** de nuestro estudio.

H.7

En cuanto al último de los objetivos, que era tratar de encontrar una relación entre valores de CTX y riesgo de Osteonecrosis de maxilares (ONM), no se ha podido establecer, pues **no hemos tenido ningún caso durante el año de transcurso de nuestro estudio** de esta patología tan a debate, por lo cual, no puede tener sentido un estudio entre esas dos variables.

Lógicamente, esto es justificable como se podía deducir al hablar de Epidemiología de la ONM. Al estudiar una muestra de sólo 70 implantes, no se ha dado la patología en cuestión que por otra parte, es de rara presentación en mujeres tratadas para Osteoporosis con los controvertidos bisfosfonatos.

VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSION

Sobre la base de los 70 implantes de hexágono externo Defcon® (Impladent, Sentmenat BCN) de la muestra, colocados en 17 pacientes con diagnóstico de Osteoporosis /Osteopenia, se discutirán los resultados obtenidos comparándolos con los trabajos revisados de la literatura. Seguiremos en esta discusión el orden de los objetivos que nos hemos planteado en nuestro estudio.

De los implantes colocados, se ha obtenido una tasa de supervivencia del 100 % a 1 año que es el periodo de seguimiento definido en el trabajo. Según los criterios de éxito de Albrektsson et al(154) aunque no han pasado los 5 años de cálculo de éxito al 95 %, si se cumple el resto (inmovilidad y ausencia de síntomas clínicos, no pérdida ósea vertical de + de 0,2 mm ni radiotransparencias peri implantarias radiológicas). No hubo implantes retirados o añadidos después de cada planificación. Este resultado coincide con los presentados por la gran mayoría de los autores en carga inmediata o convencional. No se hace mención al tipo de carga en el estudio, porque no fue un factor objetivo en esta ocasión, aunque lo pueda ser en estudios posteriores con la misma muestra de pacientes.

Como comentan varios trabajos consultados, la estabilidad primaria del implante depende del diseño del implante, las propiedades del hueso y la técnica quirúrgica utilizada(7,155-159) En nuestro estudio, ha habido diferentes tipos óseos lo que condicionó la técnica de inserción de acuerdo a los modelos descritos en la literatura : no pasar últimas fresas en huesos tipo IV. No se realizó ningún implante con técnica de osteotomos. En cuanto al diseño, nuestros implantes todos son de forma cilíndrica aunque para la mayoría de autores, el diseño preferible para mejorar la estabilidad primaria es el cónico.

La edad de las pacientes se categorizó en 4 tramos, encontrando que en nuestra muestra el 80% eran mujeres entre 60 y 80 años (35,7% entre 60-70 años y 44,3% entre 70-80 años). Estos datos descriptivos coinciden con los rangos de edad más numerosos entre la población occidental de mujeres que padecen trastornos del metabolismo óseo como la osteoporosis. La prevalencia es mayor al 80% para las mujeres con una edad superior a 80 años.(60,146)

En la clasificación de Tipos óseos realizada por Lekholm y Zarb en 1985, los tipos II y III son los más favorables en cuanto a calidad para la inserción de implantes. En nuestra muestra un 44,3% (31) de los implantes se colocaron en hueso tipo II y un 31,4% (22 en (141-143)total) en hueso tipo III , según la observación de los TC aportados como diagnóstico implantológico por las pacientes y el momento de preparación del lecho por la investigadora.(137)

Este tipo de densidad ósea también es el mismo que existe en la población sana.

Las regiones maxilomandibulares posteriores en nuestra muestra han sido las receptoras del 65,7% de los implantes, 23 en sector posterosuperior y otros 23 en zona molar mandibular. Estas cifras o muy parecidas se recogen en la revisión de autores aplicada en este estudio . (160-163)

El diámetro más utilizado en la muestra ha sido S-3 es decir 3,7 mm (39 de 70 Implantes) y la longitud de 11,5 mm (36 de 70). Estos resultados, sobretudo el diámetro reducido, pueden estar relacionados con mayor reabsorción ósea en el sentido horizontal, mayor que en el vertical, como concluye Araujo et al . en su estudio (164)En el periodo de observación de 1 año de nuestro trabajo no se ha producido reabsorción ósea ninguna confirmado por RVG.

Los diferentes autores revisados hablan de mayor riesgo de ONM en pacientes tratadas durante más de 3 años.

Según Mehta et al. (165)el riesgo acumulado de sufrir ONM es de 3% a los 2 años de terapia, incrementándose hasta un 11% a los 4 años

En nuestro estudio el subgrupo de las que tomaban cualquier BF durante más de 3 años representó un 18,3% y el de las pacientes tratadas más de 5 años con BF ascendió a 24,3 %. Esto hace un total de 42,6% de la muestra de pacientes tomando BF durante un número de años considerado de “riesgo” para la aparición de ONM. En 1 año de vigilancia postratamiento implantológico ninguna de las pacientes del grupo estudio (en donde todas tomaban BF) y más concretamente , entre estas 42,6% con varios años de tratamiento de BF, se detectó ningún signo clínico de infección atribuible a ONM. Estos resultados coinciden con los estudios de pacientes sometidos a implantes y que tomaban BF orales durante más de 36 meses, revisados en el

metanálisis de Madrid & Sanz(140)donde se recogen los estudios de Grant (2008), Bell (2008) , Fugazzotto (2007)y Jeffcoat (2006),(141-143) con un total de 3131 Implantes colocados a grupos de estudio y grupos control, y sin un solo caso de ONM tras varios años de seguimiento. Las tasas de supervivencia de los implantes en estos estudios fueron cercanas al 100% en los casos estudio, igual que las nuestras para el grupo test. Aún así, estos ensayos tienen en general un nivel de evidencia 4, considerado bajo, por defecto en randomización de los casos presentados.

El torque de inserción tiene relación con la dureza del hueso donde se insertan los implantes, y esto condiciona la mejor estabilidad primaria. (145,155,166-169)

En nuestro estudio, un 78,6 % de los implantes fueron insertados con un torque mayor de 50 NCM, lo que confirma su buena estabilidad primaria. Esto coincide con los estudios antes reseñados. En el reciente estudio *In vitro* de Trisi et al (166) se afirma que en los huesos tipo IV no se conseguían torque de inserción de más de 35 NCM. El hueso de nuestras pacientes de la muestra, permitió en su mayoría torque altos; sólo un 21,4 % de los implantes colocados se hizo a menos de 35 NCM.

La calidad ósea en pacientes osteoporóticas en la cavidad oral es un tema muy debatido por múltiple autores.(135,170-172)

Se asume la directa relación positiva entre calidad ósea, torque de inserción y estabilidad primaria, demostrada estadísticamente en numerosos experimentos realizados por esos autores y otros muchos. En el estudio de Rozé et al. (173)incluso se estudiaba la microarquitectura ósea, que como sabemos, es la que más se altera en la Osteoporosis. Los resultados de este estudio señalaban un descenso del grosor en hueso cortical y peor calidad del trabeculado en el hueso de los especímenes femeninos que masculinos.

En otro estudio de Sultan et al. (131)se intentó relacionar la DMO esquelética con pérdidas de hueso alveolar en mujeres menopáusicas y se encontró una correlación débil no estadísticamente significativa.

Se sabe que el tratamiento con BF para la osteoporosis produce la acumulación esquelética del fármaco,y aún mayor cantidad en maxilares, impidiendo el proceso de osteoclasia y el recambio óseo, por lo que el resultado al cabo de años es mayor riqueza en componente mineral y más dureza .(174,175)

En nuestro estudio, se estudió la relación entre tipo óseo maxilomandibular estudiada en los CT diagnósticos y los años de toma de bisfosfonatos encontrándose una correlación negativa estadísticamente aplicando el test de χ^2 para $p < 0,05$.

En cambio al estudiar la posible relación entre torque de inserción y calidad ósea, igual que en los estudios de Morris, Martinez, da Cunha y Molly,(135,170-172) la relación fue positiva estadísticamente significativa para $p = 0,000$.

El siguiente parámetro analizado fue la estabilidad primaria, que como sabemos es un factor pronóstico importante en la oseointegración de los implantes(135,170,171,173)

En nuestro estudio fue analizado con la herramienta Osstell® y el smartpeg número 1 adecuado para implantes con hexágono externo. Las mediciones se realizaron en sentido bucolingual y mesiodistal, extrayendo un valor medio en cada caso. Se realizaron medidas en el momento de inserción quirúrgica de los implantes, justo antes de la carga y a los 12 meses, obteniéndose los resultados descritos en la **tabla de frecuencias número 16**. Los valores iniciales son algo menores oscilando entre 40 y 84 de ISQ (media 66,54), notándose una evolución positiva al realizar las nuevas medidas antes de la carga, y en las obtenidas al cabo de 12 meses (medias de 73,01 y 77,04 respectivamente). Estos datos avalan la correcta oseointegración de los 70 implantes de la muestra y su buena oseointegración en el tiempo que duró el estudio.

Se estudió también la relación entre valor de ISQ con el torque de inserción y en nuestro caso, la relación salió no estadísticamente significativa para 0,977 (si $p < 0,005$) usando un test de ANOVA. Este resultado encontrado en nuestra muestra contradice los estudios de Trisi (166), Ji-Su(176), Meredith(168) ,Keller (177) y García-Vives(155), pues en todos estos autores y sus experimentos hay relación estadísticamente significativa entre el valor del torque de inserción y el ISQ en el momento de la colocación de los implantes.

A continuación pasamos a discutir otros aspectos relacionados con la osteoporosis, en relación a su diagnóstico y otros tratamientos además de los ya estudiados bisfosfonatos. Mencionaremos que el fármaco más utilizado de entre los bifosfonatos ha sido en nuestra muestra el Alendronato, en un 44% de los casos estudio, seguido por Ibandronato un 33% y el resto, Risedronato. El Alendronato, fue de los BF

nitrogenados el primero que se comercializó en el año 95 y por tanto, es el que más prescripciones a lo largo del mundo tiene y mayor cantidad de años de tratamiento. El Ibandronato en cambio, es el de más reciente comercialización en el año 2005, pero se han visto muy buenos efectos sobre aumento de DMO en columna Lumbar. (178)

Como se recomienda en la Guía de práctica clínica para la osteoporosis, en todos los casos de osteopenia/Osteoporosis, se han recomendado que las pacientes tomaran vitamina D y Calcio, como así ocurre en nuestra muestra. En cuanto a otros tratamientos recomendados, hemos recogido en nuestra muestra el uso de Raloxifeno (es un SERMS) por parte de 3 de las 8 pacientes del grupo control, todas osteopénicas (33%). Otro tratamiento recomendado como el Ranelato de Estroncio, se ha estudiado que mejora el grado de oseointegración (179) aumentando la unión implante/hueso y la microarquitectura en un modelo experimental, así como la fuerza de desinserción necesaria para extraer esos implantes.

Ninguna de las pacientes de la muestra recibía ni Teriparatida ni los nuevos anticuerpos monoclonales (Denosumab).

Respecto a las determinaciones analíticas objeto de estudio en nuestras pacientes, hablaremos a continuación. El altísimo número de prescripciones de BF orales y la morbilidad de la ONM, han forzado la búsqueda constante de factores predictivos y diagnósticos en el desarrollo de ONM. Como, sabemos, los marcadores bioquímicos de formación y de reabsorción ósea, se han usado para medir el nivel de *turnover*. El colágeno tipo 1 es un importante componente de la matriz orgánica (hasta un 90%) y se sintetiza casi todo en el hueso. Sus productos de degradación son una importante herramienta en la evaluación de la reabsorción ósea.(180)

En el 2000, Rosen et al propusieron que la determinación en suero de β -CTX fuese el método preferido para monitorizar pacientes en tratamiento con antirresortivos por lo poco que variaba espontáneamente en ausencia de estas terapias.(181)

Marx et al (116,182) marcó un antes y después en el año 2007 y luego en el 2008 al enunciar que se podía usar como valor predictivo de padecer ONM las cifras de CTX previas a cualquier acto quirúrgico intraoral. El estudio retrospectivo sobre 30 pacientes con ONM que habían tenido ONM mientras estaban siendo tratadas con BF orales, hablaba de un alto riesgo de padecer esta patología cuando sus valores de CTX eran menores de 100 pg/ml. Tras este punto de corte, estableció que entre 100 y

150 pg/ml el riesgo era moderado, y que por encima de 150 el riesgo era mínimo.

Este estudio ha sido refutado en parte, por numerosos autores a continuación. La ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) postuló que la aseveración de Marx estaba basada en opinión más que en una adecuada evidencia científica, pues no utilizó para su estudio un grupo control sin ONM (103). Bagán et al (183) en un estudio retrospectivo con 15 pacientes tratados con BF intravenosos, no encontró relación entre niveles séricos de CTX y el número de áreas de hueso expuesto o el tamaño de éstas en pacientes con ONM. Lehrer et al (184) evaluaron retrospectivamente varios marcadores óseos de reabsorción en 5 pacientes con ONM y encontraron niveles normales de β -CTX. Kunchur et al (185) habla de que aunque tras estudiar a 16 pacientes con ONM sus niveles de CTX no podían predecir el riesgo de ONM, si era cierto que los valores por debajo de 150 pg/ml podían identificar a pacientes en zona de riesgo.

También Kwon et al (186) establecieron una relación aunque no significativa ($p=0,12$) entre los valores del CTX en el grupo con ONM y los que no lo padecían del control, aunque estos valores si que eran más bajos; el grupo de estudio eran 23 pacientes tomando BF durante varios años en tratamiento de osteoporosis (vía oral) y que habían desarrollado ONM, frente a otro control de 61 pacientes que no la habían desarrollado. Si se vió que las lesiones por ONM eran más graves y grandes cuando los valores de CTX eran más bajos.

En el estudio de Lazarovici et al (180) si se encuentra un riesgo alto de ONM entre pacientes con valores debajo del punto de corte de 150 pg/ml (para una $p=0,004$), por lo que el estudio lo valida como marcador predictivo de ONM.

Marx en 2008 (182) en el JOMS respondió a Khosla (100) y en general a la ASBMR que el tema propuesto por él de “vacaciones terapéuticas” de BF durante varios meses para prevenir la ONM, en efecto aumentaba los valores de CTX pues al ser este un marcador antirresortivo y los BF un estimulante de la apoptosis de osteoclastos, se conseguía una mejora en el turnover óseo sin apreciarse ningún aumento en el riesgo de fracturas de las pacientes tratadas por osteoporosis, pues como se sabe, este fármaco permanece en los huesos esqueléticos durante más de 10 años. Y esa es la razón por la que propuso suspender el tratamiento con BF de forma preventiva, al menos 3 -6 meses, antes de las cirugías o como medida terapéutica en lesiones establecidas.

En el estudio de Kwon et al (186) se compararon 23 pacientes con ONM por diversas patologías metabólicas óseas con otros 61 mujeres también tratadas al menos 6 meses con BF pero que no padecían ONM: al comparar los valores de CTX en suero en ambos grupos, se vio que eran menores en el grupo estudio aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas ($p=0,12$). En otro estudio de Lazarovici et al (180) si se encontró una relación estadísticamente significativa entre valores de s-CTX < a 150 pg/ml y el desarrollo de ONM.

En nuestra muestra, no se ha producido ningún caso de ONM por lo que no se puede establecer ninguna relación predictiva entre valores más bajos de CTX y la aparición de la enfermedad. En cuanto a los valores de este marcador encontrados en la muestra, encontramos valores dentro de la media de los considerados normales, con unos límites bajos al inicio del estudio de 0,09 ng/ml y al año de seguimiento, 0,52 ng/ml y media de 0,268 al inicio y 0,281 al año de seguimiento. Realmente, los valores obtenidos concuerdan con los de otros estudios, como el de Kwon et al de 2011(186), donde en 23 pacientes afectados de ONM les midió el valor de CTX y tuvo una media de $93,2 \pm 49,4$ pg/ml, que está de acuerdo con nuestro límite inferior de 0,09 ng/ml correspondiente a las pacientes con toma de bisfosfonatos desde hace varios años . No obstante, en 1 año de observación hemos tenido poca variabilidad en el marcador y ningún caso de ONM.

En los resultados también hemos comparado los grupos de edad donde el valor de CTX sufría mayor variabilidad, tanto en el momento inicial como al año del estudio. Se ha encontrado que hay mayores diferencias (significativas para $p=0,006$) entre las menores de 60 años comparadas con las que van de 60-70 y de 70-80 en los valores de CTX medidos al comienzo del estudio. No ocurrían diferencias significativas entre los grupos de edad y los valores de CTX en el control de la variabilidad realizado al año del estudio.

En el citado estudio de Kwon con pacientes con ONM la media de edad era de 73,4 años. En el estudio de Martínez et al (84) realizado en la cohorte de Camargo sobre 1080 mujeres postmenopaúsicas, se vio que este marcador tenía menores valores que los proporcionados por las casas comerciales (Elecsys ® de Roche), de $0,387 \pm 0,197$ ng/ml) y que estos valores iban disminuyendo hasta el grupo de edad de 70 a 79 donde eran mínimos, para después aumentar de nuevo. También en el

estudio citado, los autores confirmaron valores altos para este marcador en mujeres con osteoporosis comparados con las que no padecen esta enfermedad, pues es un marcador que expresa la resorción ósea.

Según el documento de consenso de la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo Mineral) del 2009 (101) los expertos opinan que ninguna prueba complementaria ha demostrado su especificidad y sensibilidad en la predicción y diagnóstico precoz de la ONM. Los valores de CTX propuestos como de alto riesgo de padecer ONM, están dentro de los rangos de referencia para mujeres premenopáusicas y no tratadas. Para la interpretación de estos valores, hay que tener en cuenta el coeficiente de variación (CV) que integra la variabilidad analítica y biológica, y que es elevado para el CTX. El CV determina el cambio mínimo significativo en % del valor del marcador entre 2 determinaciones consecutivas que indican un cambio real y significativo en la actividad del proceso; para el CTX no está bien establecido pues oscila del 30 al 60 % según los estudios. Diferentes kits comerciales del CTX dan resultados dispares. Por lo que se necesitan protocolos de laboratorio estandarizados, calcular el CV y rangos de referencia bien definidos del CTX. No hay estudios controlados que avalen la utilización del CTX como marcador predictivo de la ONM; esta capacidad predictiva hay que explorarla con curvas ROC para identificar sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo.

La colocación de implantes oseointegrados no está contraindicada en pacientes en tratamiento con BF orales, incluso aunque los procedimientos quirúrgicos orales han sido reconocidos como factores de riesgo para ONM.(97,115,187). De hecho, numerosos estudios retrospectivos no han podido encontrar una relación causal entre el tratamiento de larga duración con BF orales y el fracaso de los implantes o la aparición de ONM. (98,141,150,188,189). Jeffcoat (142) en un ensayo clínico controlado de 25 casos controles y 25 estudio con colocación de 108 y 102 implantes, respectivamente, concluye que no hay diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de ONM entre pacientes que toman BF y en el grupo control. Este estudio continuó con vigilancia tras carga de implantes durante 3 años, durante los cuales no hubo ningún caso de ONM y los resultados de tasa de supervivencia fueron del 100% en el grupo estudio y 99,2% en el control. En nuestra muestra, los resultados a 1 año son iguales, no se ha perdido ningún implante, ni ha ocurrido ningún episodio de

ONM, aunque es necesario y se hará, seguir con la observación de estos implantes en el 2º año y sucesivos. El diseño de nuestro estudio es similar al de la doctora Marjorie Jeffcoat.

Según la revisión de Bedogni et al (98) el tiempo medio entre la colocación de implantes y el momento de inicio de signos de infección compatibles con ONM fue de 5,7 meses, aunque también hay algún caso tardío de ONM a los 2,5 años de colocación de implantes.

En marzo del 2011 en la 89 Asamblea General Anual de la IADR (International Association of Dental Research))(190) varios ponentes entre ellos el doctor G. Subramanian comunicaron, que aunque el riesgo de suceder ONM en pacientes tratados con BF orales después de varios años era muy bajo (0,04%), no se podían minusvalorar los factores de riesgo asociados y recomendaban vigilancia del estado oral de los pacientes en tratamiento continuado, y mucha prudencia en los tratamientos intraorales. En la misma reunión la dra. Jeffcoat presentó nuevos ensayos clínicos doble-ciego con 516 pacientes tomando BF orales durante más de 2 años y a 130 les colocaron implantes: ninguno sufrió ONM en resultados a 3 años. En una gran cohorte retrospectiva de más de 200.000 pacientes tomando BF orales entre población americana desde el año 2000 al 2006 la incidencia había sido de 1,03%.

Todos estos numerosos datos, avalan la seguridad de nuestro estudio, aún sin negar el riesgo existente sobretodo en las paciente con otras patologías de riesgo concomitantes o en tratamiento discontinuo con corticoides.

La osteoporosis conlleva una reabsorción ósea aumentada, por incremento de la actividad osteoclástica o por efecto de citoquinas . En el caso de la pérdida ósea de los maxilares, se comparten mecanismos inflamatorios como ocurre en periodontitis, pero también déficits estrogénicos, edad avanzada ,tabaco y tratamientos con corticosteroides.(128,132,191). Los estudios que tratan de relacionar la osteopenia oral y la esquelética no son longitudinales o prospectivos y no encuentran asociación significativa entre DMO y número de dientes perdidos. Si se vió que la osteoporosis es un factor de riesgo para pérdida de densidad ósea en mujeres posmenopáusicas con historial de periodontitis(128,132,192). En el estudio de Becker et al(193) se concluyó que no hay asociación significativa entre DMO medida en hueso periférico por técnica DEXA y el fracaso de implantes y la calidad del hueso mandibular: Por cada 1 SD de aumento de DMO medida en T-Score en hueso esquelético el riesgo de perder al

menos 1 implante cambiaba de +14% a -6%. El hueso mandibular tipo IV aumentaba 3,7 veces el riesgo de perder implantes en comparación al hueso tipo 1 y 2.

Esto no ocurre en nuestra muestra, en donde no hay ninguna pérdida de implantes en huesos tipo III/IV ni en los de buena calidad.

En el estudio de del 2008 de Alsaadi et al (167) en Bélgica sobre 1514 implantes analizados y en seguimiento durante 2 años, los factores que afectaban significativamente el pronóstico eran la localización y el diámetro de los implantes ($p=0,01$ y $p<0,001$ respectivamente), pero no la longitud. La baja calidad ósea si que afectaba la pérdida tardía de los implante de forma significativa ($p=0,03$). En nuestro estudio, a 1 año de seguimiento, no hemos tenido ningún caso de pérdida de implantes ni en casos de buena ni en mala calidad ósea. De esos 1514 implantes 59 (un 86,76%) sobrevivieron en pacientes con osteoporosis a los 2 años de seguimiento. Nuestras tasas de supervivencias son mucho mayores, de entrada.

En 2005 la dra. Jeffcoat (130) publicó resultados de un estudio longitudinal a 3 años donde relacionaba la progresiva pérdida de DMO en mujeres posmenopáusicas con la pérdida de hueso alveolar cuando tenían enfermedad periodontal previa. También concluyó, después de estudiar durante 5 años el comportamiento de 97 implantes colocados en mujeres con osteoporosis tratadas con bisfosfonatos, que no hubo ninguna pérdida implantológica, y sólo una pérdida ósea de 2 mm a nivel crestal, sin ningún otro efecto adverso. También objetivó que debido al uso de bisfosfonatos como alendronato, aumentaba la DO mandibular.

En nuestro estudio, no se encontró relación significativa para $p=0,854$ entre pacientes tomando bisfosfonatos y una mejor calidad ósea.

En el estudio de Wactawski et al (129) con una cohorte de 1341 mujeres postmenopáusicas, si se encontró una fuerte asociación entre peores valores de T-Score medidos por DXA y pérdida de altura ósea en cavidad oral, que empeoraban en mujeres mayores de 70 años.

En nuestro estudio si ha habido una relación fuertemente significativa para $p=0,000$ entre calidad ósea estimada en la TC y el momento quirúrgico y la DMO medida en T-Score en la Columna Lumbar; lo mismo ocurrió con la DMO de la cadera medida en T-score y la calidad ósea oral, donde la significación fue de $p=0,001$.

No cerraremos este apartado, sin mencionar de nuevo la revisión publicada en Enero 2012 del Dr. Lopez (80) sobre ayuda del diagnóstico de osteoporosis observando

ortopantomografías y /o radiografías periapicales. Los estudios se basan en el ancho de la cortical basal mandibular y en otros índices calculados como media entre los dos lados(194) ;también en su estudio menciona la clasificación de calidad ósea mandibular realizada por Klemetti et al (11,81) en C-1,C-2 y C-3 según aumenta el grado de reabsorción en la basal .También se menciona el estudio de Lindh et al de 2008 (195), en donde se habla de calidad del trabeculado mandibular y cuando éste era raro o escaso , lo relacionaba con la mala DMO esquelética encontrada en las DXA de pacientes osteoporóticas. Las Densitometrías mandibulares no están aún estandarizadas, pues hay dificultad en reproducir en nuevos estudios la posición de la mandíbula para evitar superposición de ambos lados.(196)

ISQ y Estabilidad primaria y secundaria

La estabilidad primaria es la ausencia de movilidad del implante en su lecho óseo en le momento de la colocación; depende de factores relacionados con las propiedades del hueso, el diseño del implante y la técnica quirúrgica empleada. La estabilidad secundaria depende de la respuesta de los tejidos a la cirugía y del material del implante. Consiste en la formación y remodelación ósea en la interfase implante – hueso.(168,197-199) .En el diseño de nuestro estudio se utilizó siempre la misma superficie implantológica y el mismo diseño, así como la misma técnica practicada por un único investigador, lo que reduce las variables independientes.

El tipo de superficie parece mejorar significativamente la tasa de supervivencia en situaciones de riesgo.(156,200)

Desde que en el año 2000 apareciera el primer Ostell®, como analizador de frecuencias de resonancia, se ha podido cuantificar en una escala de 1 a 100 el grado de estabilidad de los implantes, lo que se ha denominado ISQ.

La estabilidad se va equilibrando con el tiempo, incluso en hueso tipo IV, y después de la 5ª semana no se observan diferencias en la estabilidad en los distintos tipos de hueso. (199,201,202).

En nuestro estudio se ha visto una relación no significativa de 0,977 para $p < 0,05$, entre torque de inserción y valores de ISQ en el momento quirúrgico, aunque estos valores de ISQ si eran crecientes desde el momento de la colocación (media 66,56) en la precarga(73,01) y al año de la carga (77,44). También en valores de nuestro estudio, un 78,6 %de los implantes se colocaron con un torque inicial demás de 45

Ncm, lo cual demuestra un alto grado de estabilidad primaria. En estos datos coincidimos con Huwiler et al (201), con valores de ISQ entre 57 y 70. Por el contrario, no coincidimos por completo con el estudio de O'Sullivan (159) que comparaba RFA, torque de inserción y tipo óseo; si coincidimos en valores altos de ISQ y de torque de inserción en huesos de calidad I,II,III pero nosotros vemos que las diferencias no eran significativas.

La valoración táctil de la calidad ósea durante la preparación del lecho implantológico y la estabilidad primaria conseguida y medida por ISQ dan más información sobre el posible fracaso de ese implante, que el tener datos de DMO de esqueleto periférico medido por DXA(193).

En nuestro estudio, aún hablando de mujeres con DMO reducidas en hueso periférico y que están en tratamiento para su Osteoporosis/osteopenia, el éxito implantológico a 1 año es del 100%, lo cual se relaciona con los datos mencionados de valores altos en ISQ y torque en la colocación.

La medición de estabilidad con el Ostell® es un método de medición altamente reproducible pues el transductor es específico para los diferentes tipos de implantes y el ajuste es correcto siempre ,por tanto. (159,168)Tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97%. En el estudio de Nedir et al(158) se estudiaron 106 implantes algunos en carga inmediata y otros en diferida, durante 1 año con mediciones de Ostell ®. Determinaron que con un ISQ inicial > de 49 como punto de corte, el éxito del implante al año estaba asegurado. Los valores iniciales de ISQ bajos, mejoraban tras 12 semanas de oseointegración, y los altos descendían en de las 4 semanas primeras, para luego recuperar los valores iniciales. Entre nuestros valores iniciales de ISQ en los mínimos hemos tenido un 40 y un 84 de máximo (media 66,56), produciéndose una mejoría en la evolución del tiempo previsto de oseointegración para carga diferida (3 meses en mandíbula y 4-6 en maxilar superior) que fue de 54 mínimo y 89 máximo (media 73,01). Al año, los valores oscilaron en nuestro estudio entre 62 y 90 (media 77,44).

El método AFR parece tener la sensibilidad suficiente para captar las alteraciones que ocurren entre las superficies de hueso e implante. En diferentes estudios, (168,199,201,202)se vio que los implantes con menor ISQ inicial y en los que descendía este valor con el tiempo, podían sufrir mayor índice de fracasos, dato relevante para retirar la carga y permitir un tiempo de reposo. Esta disminución de ISQ no ha

ocurrido en el tiempo en ninguno de los 70 implantes de nuestro estudio. Bischof et al (203) suscriben que después de la cicatrización la calidad ósea no afecta a la estabilidad del implante. Todos los autores consultados, coinciden en que con el tiempo los valores iniciales bajos mejoran y en cambio los altos, se mantienen casi iguales.

Aún así, no existe consenso en numerosos estudios respecto a valores medios de ISQ que determinan el éxito de un implante, y oscilan entre los citados 49 de Nedir et al (158), 67,4 para Ostman et al (198) y 60 en mandíbula para Bischof et al (203). Por ello, y aún a falta de consenso en un valor de corte óptimo en el ISQ para declarar un implante inmóvil, el Osstell® sigue siendo el mejor sistema de medida de estabilidad de los implantes no traumático, cuantificable y reproducible. Por tanto, y a la vista de los resultados de este estudio, no podemos concluir que aceptamos la necesidad de suprimir la toma de BF orales en mujeres con alto riesgo de fracturas y T-Score <3, para poder realizar un tratamiento implantológico sin riesgos, puesto que igual que nosotros, numerosos estudios lo consideran una controversia.

No obstante, las últimas tendencias en protocolos de administración de BF para tratamiento de Osteoporosis hablan de valorar la supresión de toma temporalmente en mujeres que llevan varios años en tratamiento, vigilando con DXA anuales que su DMO no empeore.(125)

VII. CONCLUSIONES

VII.CONCLUSIONES

A la vista de los resultados expuestos, concluimos que:

La Osteonecrosis de Maxilares en pacientes tratadas para Osteoporosis es una patología con muy baja incidencia y prevalencia, no habiéndose desarrollado en ninguno de los implantes estudiados en las 17 pacientes durante el año que duró el trabajo.

Respondiendo a las hipótesis planteadas en el inicio de este estudio clínico podemos afirmar que:

1. No existe relación significativa ($p=0,251$) entre años de Tratamiento con los Bisfosfonatos de las pacientes , y el tipo óseo detectado en los TC Conebeam

2. Existe un aumento gradual en los valores de ISQ desde el momento inicial de la colocación de los implantes ,con respecto a la precarga y al año de revisión en pacientes del grupo control y también en el grupo estudio, pero esas diferencias de aumento no son estadísticamente significativas. ($p<0,05$)

3.No existe relación significativa ($p=0,977$) entre valores de Torque óseo de inserción en el momento quirúrgico y los valores de ISQ iniciales,

4. Si se demostró una relación estadísticamente significativa ($p=0,000$) entre el torque de inserción y las diferentes densidades óseas estudiadas en los TCConebeams

5. Si hay una relación estadísticamente significativa ($p=0,006$) entre valores de β -CTX y diferentes tramos de edad en las analíticas iniciales. Sobre todo, esta relación es más fuerte para las mujeres menores de 60 años, de 60 a 70 y menos en las mujeres mayores de 80.

6. Los valores de ISQ han tenido un incremento en los momentos quirúrgico, en la precarga y al año. Las diferencias encontradas en estos 3 diferentes momentos si tienen una relación estadísticamente significativa para $p=0,000$.

7.No se ha encontrado una relación significativa ($p= 0,854$) entre la Densidad ósea encontrada en los TC y la toma de bisfosfonatos

8. Si encontramos una relación estadísticamente significativa ($p=0,000$ y $p=0,001$ respectivamente) entre las DMO medidas por DXA en columna Lumbar y cadera con respecto a la DO encontrada en las CT.

9. No se ha podido encontrar relación entre valores de CTX y desencadenamiento de ONM puesto que no hemos tenido ningún caso de esta patología.

VIII. BIBLIOGRAFIA

VIII. BIBLIOGRAFIA

- (1) Philip Sambrook CC. Osteoporosis. Lancet 2006 Jun;367:2010-2018.
- (2) Pérez Martín Á, Sabaté Díaz J. Estudio de la masa osea en las diferentes localizaciones y su repercusión durante la menopausia. Sevilla: S.N.; 2005.
- (3) Carlsson L, Röstlund T, Albrektsson B, Albrektsson T, Brånemark, P.I. Osseointegration of titanium implants. Acta Orthop Scand 1986 08;57(4):285-289.
- (4) Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark, P.I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. Int J Oral Maxillofac Surg 1981;10:387-416.
- (5) Babbush C, Kent J, Misiek D. Titanium Plasma Sprayed screw implants for the reconstruction of edentulous mandible. Int J Oral Maxillofac Surg 1986;44:274-82.
- (6) Zarb GA, Albrektsson T, Branemark P. Tissue-integrated prostheses : osseointegration in clinical dentistry. Chicago etc.: Quintessence Publishing; 1985.
- (7) Meredith N, Alleyne D, Cawley P. Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. Clin Oral Implants Res 1996 09;7(3):261-267.
- (8) Gonzalez-Macías J, Riancho-Moral J. Manual Práctico de osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral. Madrid: Jaypo Editores, S.A; 2004.
- (9) Holtrop M. The ultrastructure of bone. Ann Clin Lab Sci 1975;5:264-271.
- (10) Lozano Tonkin C. Metabolismo óseo. Reumatología. Volumen 8. Pregrado. 5 1990 ed.: Ed Luzon; 1994. p. 1990-1924.
- (11) Klemetti E, Vainio P, Lassila V, Alhava E. Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenopausal women. Scand J Dent Res 1993 08;101(4):219-223.
- (12) Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. J Bone Miner Res 1992 09;7(9):1063-1069.
- (13) Gough AK, Peel NF, Eastell R, Holder RL, Lilley J, Emery P. Excretion of pyridinium crosslinks correlates with disease activity and appendicular bone loss in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994 01;53(1):14-17.
- (14) Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. J Clin Invest 1994 02;93(2):799-808.

- (15) Kröger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis--a population-based study of 1600 perimenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1994 07;55(1):1-7.
- (16) Nuti R, Martini G, Gennari C. Total body, spine, and femur dual X-ray absorptiometry in spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1993 12;53(6):388-393.
- (17) Riggs BL, Seeman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon, W.M. Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. Comparison with conventional therapy. *N Engl J Med* 1982 02/25;306(8):446-450.
- (18) Michel BA, Lane NE, Bloch DA, Jones HH, Fries JF. Effect of changes in weight-bearing exercise on lumbar bone mass after age fifty. *Ann Med* 1991 10;23(4):397-401.
- (19) Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987 01;106(1):40-45.
- (20) Favus MJ, American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism: an official publication of The American Society for Bone and Mineral Research. 5th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2003.
- (21) Nogués Solán X. Formadores de hueso. Madrid: Scientific Communication Management; 2005.
- (22) Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1994 07;55(3):273-286.
- (23) Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009;19(3):219-233.
- (24) Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000 09/01;289(5484):1504-1508.
- (25) Kobayashi Y, Udagawa N, Takahashi N. Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009;19(1):61-72.
- (26) Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006 01;12(1):17-25.
- (27) Shinohara M, Takayanagi H. Novel osteoclast signaling mechanisms. *Curr Osteoporos Rep* 2007 06;5(2):67-72.
- (28) Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008 05/15;473(2):139-146.

- (29) Mundy GR, Elefteriou F. Boning up on ephrin signaling. *Cell* 2006 08/11;126(3):441-443.
- (30) Baron R, Rawadi G, Roman-Roman S. Wnt signaling: a key regulator of bone mass. *Curr Top Dev Biol* 2006;76:103-127.
- (31) Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. *Arch Biochem Biophys* 2008 05/15;473(2):112-116.
- (32) Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007 11;1116:281-290.
- (33) Heino TJ, Kurata K, Higaki H, Väänänen HK. Evidence for the role of osteocytes in the initiation of targeted remodeling. *Technol Health Care* 2009;17(1):49-56.
- (34) Datta NS, Abou-Samra A. PTH and PTHrP signaling in osteoblasts. *Cell Signal* 2009 08;21(8):1245-1254.
- (35) Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Syed MA, Garcia-Ocaña A, Bisello A, et al. Continuous PTH and PTHrP infusion causes suppression of bone formation and discordant effects on 1,25(OH)₂ vitamin D. *J Bone Miner Res* 2005 10;20(10):1792-1803.
- (36) McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2009 12;7(4):134-139.
- (37) Allori AC, Sailon AM, Warren SM. Biological basis of bone formation, remodeling, and repair-part I: biochemical signaling molecules. *Tissue Eng Part B Rev* 2008 09;14(3):259-273.
- (38) Chau JFL, Leong WF, Li B. Signaling pathways governing osteoblast proliferation, differentiation and function. *Histol Histopathol* 2009 12;24(12):1593-1606.
- (39) Goltzman D. Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. *Arch Biochem Biophys* 2008 05/15;473(2):218-224.
- (40) Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006 05;116(5):1186-1194.
- (41) Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle* 2008 05/15;7(10):1348-1352.
- (42) Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007 10;18(10):1319-1328.
- (43) Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P, Perkovic S, Streichert T, Emeson RB, et al. The role of calcitonin and alpha-calcitonin gene-related peptide in bone formation. *Arch Biochem Biophys* 2008 05/15;473(2):210-217.

- (44) Warden SJ, Robling AG, Haney EM, Turner CH, Bliziotes MM. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). *Bone* 2010 01;46(1):4-12.
- (45) Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008 04;42(4):606-615.
- (46) Bonewald LF. Osteocyte messages from a bony tomb. *Cell Metab* 2007 06;5(6):410-411.
- (47) Olmos J, Gonzalez-Macías J. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2(2):5-17.
- (48) Goené R,J., Testori T, Trisi P. Influence of a nanometer-scale surface enhancement on de novo bone formation on titanium implants: a histomorphometric study in human maxillae. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007 06;27(3):211-219.
- (49) Cano J. Biología ósea periimplantaria. *Periodoncia* 2002;12 (5)(6):345-356.
- (50) Pozuelo Pinilla Alfredo. Evaluacion aleatoria a doble ciego del impacto de una modificacion de la superficie en el cociente de estabilidad de los implantes durante la fase inicial de oseointegracion. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2009.
- (51) Smuckler-Moncler S. Timing of loading and effect of micromotion on bone dental implant interface: review of experimental literature. *J Biomed Mater Res* 1998;43:192-203.
- (52) Johansson CB, Albrektsson T. A removal torque and histomorphometric study of commercially pure niobium and titanium implants in rabbit bone. *Clin Oral Implants Res* 1991 1991;2(1):24-29.
- (53) Farré-Pagés N, Augé-Castro ML, Alaejos-Algarra F, Mareque-Bueno J, Ferrés-Padró E, Hernández-Alfaro F. Relation between bone density and primary implant stability. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011 01/01;16(1):e62-e67.
- (54) Drago CJ. A prospective study to assess osseointegration of dental endosseous implants with the Periotest instrument. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000 2000;15(3):389-395.
- (55) Osstell. Osstell.com. 2011; Available at: <http://www.osstell.com>.
- (56) Friberg B, Sennerby L, Linden B, Gröndahl K, Lekholm U. Stability measurements of one-stage Brånemark implants during healing in mandibles. A clinical resonance frequency analysis study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999 08;28(4):266-272.
- (57) Barewal RM, Oates TW, Meredith N, Cochran DL. Resonance frequency measurement of implant stability in vivo on implants with a sandblasted and acid-etched surface. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003 2003;18(5):641-651.

- (58) Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993 06;94(6):646-650.
- (59) Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Metab* 2008;26(1):1-8.
- (60) Díaz Curiel M, García,J.J., Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population]. *Med Clin (Barc)* 2001 01/27;116(3):86-88.
- (61) Sanfélix-Genovés J, Reig-Molla B, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Graells-Ferrer M, Vega-Martínez M, et al. The population-based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO study). *Bone* 2010 09;47(3):610-616.
- (62) Hernández J,L., Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández C,R., Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2006;17(3):464-470.
- (63) Alvarez-Nebreda M, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008 02;42(2):278-285.
- (64) Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003 01;14(1):61-68.
- (65) Naves Díaz M, Díaz López,J.B., Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía,J.B. [Study of incidence of osteoporotic fractures in a cohort of individuals older than 50 years from Asturias, Spain, after a 6 year follow-up period]. *Med Clin (Barc)* 2000 11/18;115(17):650-653.
- (66) Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996 07;11(7):984-996.
- (67) Díaz López,J.B., Naves Díaz M, Gómez Alonso C, Fernández Martín,J.L., Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía,J.B. [Prevalence of vertebral fracture in population older than 50 years in Asturias (Spain) defined following different radiological criteria]. *Med Clin (Barc)* 2000 09/23;115(9):326-331.
- (68) O'Neill,T.W., Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996 07;11(7):1010-1018.
- (69) O'Neill,T.W., Cooper C, Finn JD, Lunt M, Purdie D, Reid DM, et al. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporos Int* 2001;12(7):555-558.

(70) González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Alvarez R, et al. [Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures in a series of 5,195 women older than 65 years]. *Med Clin (Barc)* 2004 06/19;123(3):85-89.

(71) Marín F, González-Macías J, Moya R, Onrubia C, Cancelo C, Alvarez S, et al. [Fragility non-spinal fractures in a cohort of 5,201 women aged 65 years and older during a 3-year follow-up]. *Med Clin (Barc)* 2006 09/23;127(11):401-404.

(72) Kanterewicz E, Puigoriol E, Peris P, Del Río L, Rosique P, Yáñez A. [Relationship between C-telopeptides of type I collagen serum values with bone mineral density and antiosteoporotic drug intake in postmenopausal women. Preliminary data from the FRODOS study]. *Med Clin (Barc)* 2009 10/31;133(16):609-614.

(73) www.shef.ac.uk/FRAX. Available at: www.shef.ac.uk/FRAX.

(74) Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev* 2007 04;28(2):151-164.

(75) Bouxein ML. Biomechanics of osteoporotic fractures. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2006;4:143-154.

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

(77) Heaney RP. The bone remodeling transient: interpreting interventions involving bone-related nutrients. *Nutr Rev* 2001 10;59(10):327-334.

(78) Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int* 2006;17(3):319-336.

(79) Allen MR BD. Skeletal microdamage: less about biomechanics and more about remodeling. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2008;26:24-30.

(80) López-López J, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Ayuso-Montero R, Gómez-Vaquero C. Early diagnosis of osteoporosis by means of orthopantomograms and oral x-rays: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011 11/01;16(7):e905-e913.

(81) Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res* 1994 02;102(1):68-72.

(82) Olmos Martínez, J.M., Martínez García J, González Macías J. [How should the response to osteoporosis treatment be evaluated?]. *Rev Clin Esp* 2008 05;208(5):247-250.

(83) Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, González Macías J, Farrerons Minguella J, et al. [Guide for the prevention and treatment of

glucocorticoid-induced osteoporosis of the Spanish Society of Internal Medicine]. *Rev Clin Esp* 2008 01;208(1):33-45.

(84) Martínez J, Olmos JM, Hernández J,L., Pinedo G, Llorca J, Obregón E, et al. Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women: the Camargo cohort study. *Clin Chim Acta* 2009 11;409(1-2):70-74.

(85) Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011 02;22(2):391-420.

(86) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996 10;11(10):1531-1538.

(87) Díaz Martín MA, de La Piedra Gordo C, Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. Departamento de Bioquímica y biología molecular. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo: utilidad en el estudio de las patologías del hueso. ; 1998.

(88) García Pérez MÁ. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo: aspectos descriptivos.

(89) Riancho Moral JA, González Macías J, Riancho Moral JA, Riancho Moral JA, Riancho Moral JA, Riancho Moral JA, et al. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. Madrid: Jarpyo; 2004.

(90) Navarro Casado L, Blázquez Cabrera JA, Del PM, Almar Marqués E, Cháfer Rudilla M, Mateos Rodríguez F. [Clinical usefulness of biochemical markers of bone turnover in early postmenopausal women: two years longitudinal study]. *Med Clin (Barc)* 2008 09/20;131(9):333-338.

(91) Cuervo Pinna MA, Ramos Jiménez MA. [Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in advanced prostate cancer]. *Med Clin (Barc)* 2008 09/27;131(10):399-399.

(92) Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci* 2006 04;1068:367-401.

(93) José Manuel Olmos Martínez , Jesús González-Macías. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos. *Med Clin Monogr (Barc)* 2008;9(7):22-27.

(94) Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate Use and Atypical Fractures of the Femoral Shaft. *N Engl J Med* 2011 05/05; 2012/04;364(18):1728-1737.

(95) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 09;61(9):1115-1117.

- (96) Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 05;62(5):527-534.
- (97) Salvatore L. Ruggiero , Thomas B. Dodson, Leon A. Assael, Regina Landesberg, Robert E. Marx, Bhoomi Mehrotra. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67 Suppl:2-12.
- (98) Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010 Jul;68(7):1662-1666.
- (99) Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 update: the need to refine the BRONJ definition. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 12;67(12):2698-2699.
- (100) Khan AA, Sándor G,K.B., Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008 07;35(7):1391-1397.
- (101) Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián J, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Jódar Gimeno E, Junquera Gutiérrez L, del Pino Montes J, Vicente Barrero M. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;1(1):41-51.
- (102) Urade M, Tanaka N, Furusawa K, Shimada J, Shibata T, Kirita T, et al. Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg* 2011 11;69(11):e364-e371.
- (103) Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007 10;22(10):1479-1491.
- (104) Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw--a potential adverse effect of bisphosphonate treatment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006 12;2(12):662-663.
- (105) Ian R. R. Osteonecrosis of the jaw — Who gets it, and why? *Bone* 2009 1;44(1):4-10.
- (106) Sambrook P, Olver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician* 2006 10;35(10):801-803.
- (107) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 03;65(3):415-423.

- (108) Reid DM, Devogelaer J, Saag K, Roux C, Lau C, Reginster J, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009 04/11;373(9671):1253-1263.
- (109) Lo JC, O'Ryan F,S., Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010 02;68(2):243-253.
- (110) Khan AA, Rios LP, Sándor G,K.B., Khan N, Peters E, Rahman MO, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol* 2011 07;38(7):1396-1402.
- (111) Gliklich R, Wilson J. Epidemiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: the utility of a national registry. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 05;67(5):71-74.
- (112) Reid RI. Pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *IBMS Bonekey* 2008 February;5:69-77.
- (113) Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 05;67(5):61-70.
- (114) Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007 09;41(3):318-320.
- (115) Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 05;67(5):35-43.
- (116) Marx RE, Cillo,Joseph E.,Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 12;65(12):2397-2410.
- (117) Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 05;67(5):75-84.
- (118) 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 06;66(6):1320-1321.
- (119) Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2011 February 23;305(8):783-789.

- (120) Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res* 2009 04;24(4):561-574.
- (121) Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 05;67(5):96-106.
- (122) Lee J, Cheng S, Jeng J, Chiang C, Lau H, Kok S. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck* 2011 09;33(9):1366-1371.
- (123) Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys, Lewis G., Jr, Barasch A, Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dentist* 2010 2010;30(2):77-82.
- (124) Martins MAT, Martins MD, Lascalea CA, Curi MM, Migliorati C, Tenis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol* 2012 01;48(1):79-84.
- (125) Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2010 07/21;6:325-343.
- (126) Pazianas M, Abrahamsen B. Safety of bisphosphonates. *Bone* 2011 07;49(1):103-110.
- (127) Jonasson G. Estimation of skeletal bone mineral density by means of the trabecular pattern of the alveolar bone, its interdental thickness, and the bone mass of the mandible. 2001;92:346-352.
- (128) Slagter KW, Raghoobar GM, Vissink A. Osteoporosis and edentulous jaws. *Int J Prosthodont* 2008 Jan-Feb;21(1):19-26.
- (129) 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 11;76(11):2116-2124.
- (130) Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. *J Periodontol* 2005 11;76(11):2125-2132.
- (131) Sultan N, Rao J. Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: A cross sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011 05/01;16(3):e440-e447.
- (132) Chesnut CH 3rd. The relationship between skeletal and oral bone mineral density:an overview. *Ann Periodontol* 2001 Dec;6(1):193-196.

- (133) Giro G. Effect of 17beta-estradiol and alendronate on the removal torque of osseointegrated titanium implants in ovariectomized rats. *J Periodontol* 2007;78:1316-1321.
- (134) Duarte PM. Alendronate therapy may be effective in the prevention of bone loss around titanium implants inserted in estrogen-deficient rats. *J Periodontol* 2005;76:107-114.
- (135) Molly L. Bone density and primary stability in implant therapy. *Clin Oral Implants Res* 2006 10;17 Suppl 2:124-135.
- (136) Akça K, Chang T, Tekdemir I, Fanuscu MI. Biomechanical aspects of initial intraosseous stability and implant design: a quantitative micro-morphometric analysis. *Clin Oral Implants Res* 2006 08;17(4):465-472.
- (137) Mellado-Valero A, Ferrer-Garcia JC, Calvo-Catala J, Labaig-Rueda C. Implant treatment in patients with osteoporosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010 Jan 1;15(1):e52-7.
- (138) Amorim MAL, Takayama L, Jorgetti V, Pereira RMR. Comparative study of axial and femoral bone mineral density and parameters of mandibular bone quality in patients receiving dental implants. *Osteoporos Int* 2007 05;18(5):703-709.
- (139) Friberg B, Ekestubbe A, Mellström D, Sennerby L. Brånemark implants and osteoporosis: a clinical exploratory study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2001;3(1):50-56.
- (140) Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009 Sep;20 Suppl 4:87-95.
- (141) Bao-Thy Grant, DDS, Christopher Amenedo, DDS, Katherine Freeman, DrPH, and Richard A. Kraut, DDS. Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008 2008;66:223-230.
- (142) Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006 2006;21(3):349-353.
- (143) Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol* 2007 09;78(9):1664-1669.
- (144) Filleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010 08;136(8):1117-1124.

- (145) Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011 05;22(5):1277-1288.
- (146) Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez. Osteoporosis. Definición .Epidemiología. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2(Sup 3):S5-S7.
- (147) Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008 04;19(4):399-428.
- (148) Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007 08/01;12(4):E336-E340.
- (149) Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Sosa-Henríquez M, Gebaguer Blanco A, Knezevic M, Castellano-Navarro J. [Osteonecrosis of the jaw secondary to oral alendronate: Report of three cases]. *Rev Med Chil* 2009 02;137(2):275-279.
- (150) Dello Russo N,M., Jeffcoat MK, Marx RE, Fugazzotto P. Osteonecrosis in the jaws of patients who are using oral biphosphonates to treat osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007 2007;22(1):146-153.
- (151) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 03;65(3):369-376.
- (152) Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, Mesenbrink P, Reid IR, Leung PC, Casas N, Recknor CP, Hua Y, Delmas PD, Eriksen EF. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial Research Group. *J Am Dent Assoc* 2008 Jan;139(1):32-40 2008 Jan;139(1):32-40.
- (153) Lekholm U ZG. Patient selection and preparation. In: & Albrektsson T (eds), editor. Branemark P I, Zarb G A, Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry. Chicago ed.: Quintessence Publishing Co.; 1985. p. 199-209.
- (154) Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1986 1986;1(1):11-25.
- (155) García-Vives N, Andrés-García R, Rios-Santos V, Fernández-Palacín A, Bullón-Fernández P, Herrero-Climent M, et al. In vitro evaluation of the type of implant bed preparation with osteotomes in bone type IV and its influence on the stability of two implant systems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009 09/01;14(9):e455-e460.
- (156) Dos Santos MV, Elias CN, Cavalcanti Lima JH. The effects of superficial roughness and design on the primary stability of dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011 09;13(3):215-223.

- (157) C. Concejo Cútolí, N. Montesdeoca García. Carga inmediata en implantes dentales. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2005 sep-oct;27(5).
- (158) Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Bernard J, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant primary stability. *Clin Oral Implants Res* 2004 10;15(5):520-528.
- (159) O'Sullivan D, Sennerby L, Meredith N. Measurements comparing the initial stability of five designs of dental implants: a human cadaver study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2000;2(2):85-92.
- (160) Wilson TG, J., Higginbottom FL. Periodontal diseases and dental implants in older adults. *J Esthet Dent* 1998;10(5):265-271.
- (161) Irene Herrmann, Christina Kultje M, Sture Holm P, Ulf Lekholm, Odont .A Study on Variances in Multivariate Analyses of Oral Implant Outcome. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2007;9 Number 1:6-14.
- (162) Mulligan R, Sobel S. Osteoporosis: diagnostic testing, interpretation, and correlations with oral health--implications for dentistry. *Dent Clin North Am* 2005 04;49(2):463-484.
- (163) von Wowern N. General and oral aspects of osteoporosis: a review. *Clin Oral Investig* 2001 06;5(2):71-82.
- (164) Araújo MG, Sukekava F, Wennström JL, Lindhe J. Tissue modeling following implant placement in fresh extraction sockets. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(6):615-624.
- (165) Mehta RS, Chwistek M. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw . *J Palliat Med* 2008 09;11(7):1039-1040.
- (166) Trisi P, De Benedittis S, Perfetti G, Berardi D. Primary stability, insertion torque and bone density of cylindrical implant ad modum Branemark: Is there a relationship? An in vitro study. *Clin Oral Implants Res* 2011;22(5):567-570.
- (167) Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss. *Clin Oral Implants Res* 2008 Jul;19(7):670-676.
- (168) Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont* 1998 1998;11(5):491-501.
- (169) Narai S, Nagahata S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003 2003;18(2):218-223.
- (170) da Cunha HA, Francischone CE, Filho HN, de Oliveira, Rubelisa Cândido Gomes. A comparison between cutting torque and resonance frequency in the assessment of primary stability and final torque capacity of standard and TiUnite

single-tooth implants under immediate loading. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004 2004;19(4):578-585.

(171) Morris HE, Ochi S, Crum P, Orenstein I, Plezia R. Bone density: its influence on implant stability after uncovering. *J Oral Implantol* 2003;29(6):263-269.

(172) Martinez H, Davarpanah M, Missika P, Celletti R, Lazzara R. Optimal implant stabilization in low density bone. *Clin Oral Implants Res* 2001 10;12(5):423-432.

(173) Rozé J, Babu S, Saffarzadeh A, Gayet-Delacroix M, Hoornaert A, Layrolle P. Correlating implant stability to bone structure. *Clin Oral Implants Res* 2009 10;20(10):1140-1145.

(174) Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005 12;115(12):3318-3325.

(175) Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 2010 11;68(11):2837-2845.

(176) Oh J, Kim S, Lim S, Ong JL. A comparative study of two noninvasive techniques to evaluate implant stability: Periotest and Osstell Mentor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009 04;107(4):513-518.

(177) Keller JC, Stewart M, Roehm M, Schneider GB. Osteoporosis-like bone conditions affect osseointegration of implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004 2004;19(5):687-694.

(178) González Macías J. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral. *SEIOMM* 2008 Mayo;208(Extraordinario 1).

(179) Maïmoun L, Brennan TC, Badoud I, Dubois-Ferriere V, Rizzoli R, Ammann P. Strontium ranelate improves implant osseointegration. *Bone* 2010 May Epub 2010 Jan 29;46(5):(- 1873-2763 (Electronic); - 1873-2763 (Linking)):1436-41.

(180) Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2010 09;68(9):2241-2247.

(181) Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, et al. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000 02;66(2):100-103.

(182) Marx Robert E.. Clinical concerns of alendronate use. *J Oral Maxillofac Surg* 2008 Feb.

- (183) Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol* 2008 11;44(11):1088-1089.
- (184) Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, et al. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 09;106(3):389-391.
- (185) Ranjit Kunchur, Allan Need, Toby Hughes, Alastair Goss, Clinical Investigation of C-Terminal
Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1167-1173.
- (186) Kwon Y, Ohe J, Kim D, Chung D, Park Y. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clin Oral Implants Res* 2011 01;22(1):100-105.
- (187) Assael LA. How new knowledge sounds: developing a contemporary understanding of osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2010 05;68(5):957-958.
- (188) Bell BM BR. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008 May;66(5):1022-1024.
- (189) Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007 10;18(10):1363-1370.
- (190) Harrison L. No Risk for Osteonecrosis With Oral Bisphosphonates Available at: http://medscape.com/viewarticle/739415_print. Accessed March, 2011.
- (191) Kyrgidis A, Tzellos T, Toulis K, Antoniadis K. The facial skeleton in patients with osteoporosis: a field for disease signs and treatment complications. *J Osteoporos* 2011 02/16;2011:147689-147689.
- (192) Roberts WE, Simmons KE, Garetto LP, DeCastro RA. Bone physiology and metabolism in dental implantology: risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Implant Dent* 1992 1992;1(1):11-21.
- (193) Becker W, Hujoel PP, Becker BE, Willingham H. Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *J Periodontol* 2000 04;71(4):625-631.
- (194) Horner K, Karayianni K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R, et al. The mandibular cortex on radiographs as a tool for osteoporosis risk assessment: the OSTEODENT Project. *J Clin Densitom* 2007 2007;10(2):138-146.
- (195) Lindh C, Horner K, Jonasson G, Olsson P, Rohlin M, Jacobs R, et al. The use of visual assessment of dental radiographs for identifying women at risk of having

osteoporosis: the OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 08;106(2):285-293.

(196) Cakur B, Dagistan S, Sahin A, Harorli A, Yilmaz A. Reliability of mandibular cortical index and mandibular bone mineral density in the detection of osteoporotic women. *Dentomaxillofac Radiol* 2009 07;38(5):255-261.

(197) Koka S, Salinas TJ, Kennel KA. Osteoporosis, fracture risk, and prosthodontic implications. *Int J Prosthodont* 2009 Sep-Oct;22(5):505-506.

(198) Ostman P, Hellman M, Wendelhag I, Sennerby L. Resonance frequency analysis measurements of implants at placement surgery. *Int J Prosthodont* 2006 2006;19(1):77-83.

(199) Quesada-García M, Prados-Sánchez E, Olmedo-Gaya M, Muñoz-Soto E, González-Rodríguez M, Vallecillo-Capilla M. Measurement of dental implant stability by resonance frequency analysis: a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009 10/01;14(10):e538-e546.

(200) Fuster-Torres M, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Relationships between bone density values from cone beam computed tomography, maximum insertion torque, and resonance frequency analysis at implant placement: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011 2011;26(5):1051-1056.

(201) Huwiler MA, Pjetursson BE, Bosshardt DD, Salvi GE, Lang NP. Resonance frequency analysis in relation to jawbone characteristics and during early healing of implant installation. *Clin Oral Implants Res* 2007 06;18(3):275-280.

(202) Boronat-López A, Peñarrocha-Diago M, Martínez-Cortissoz O, Mínguez-Martínez I. Resonance frequency analysis after the placement of 133 dental implants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006 05/01;11(3):E272-E276.

(203) Bischof M, Nedir R, Szmukler-Moncler S, Bernard J, Samson J. Implant stability measurement of delayed and immediately loaded implants during healing. *Clin Oral Implants Res* 2004 10;15(5):529-539.

IX. INDICE DE TABLAS, FIGURAS Y GRAFICOS

IX. INDICES DE TABLAS , FIGURAS Y GRAFICOS

Tablas :

Tabla1: Clasificación de la osteoporosis por la OMS.

Tabla 2: Factores de riesgo de Osteoporosis

Tabla 3: Clasificación Clínica de Osteoporosis

Tabla 4 : Características de Osteoporosis involutivas

Tabla5 : Marcadores bioquímicos de remodelado óseo, tejido de procedencia y muestra biológica de la que se analiza.

Tabla 6: Clasificación medicamentos para la osteoporosis

Tabla 7: Potencia antirresortiva de los Bisfosfonatos

Tabla 8: Formulaciones y dosificación

Tabla9: Eficacia de los fármacos antiosteoporóticos en la prevención de fracturas (Fx).

Tabla 10: Terapia farmacológica en Osteoporosis:. Dosis y administración

Tabla 11: Estadíos clínicos

Tabla 12 :Factores de riesgo en asociación a ONM

Tabla 13: Tramos de edad y número de implantes colocados

Tabla 14: Número de implantes colocados en cada tipo óseo

Tabla 15: Ubicación de los implantes

Tabla 16: Torque de inserción

Tabla 17: Medidas de ISQ

Tablas 18 y 19: T-Score de Columna Lumbar (CL) y de cadera

Tabla 20: Tipo óseo vs. Años de Tto. con BF

Tabla 21: Relación entre años de tratamiento con bisfosfonatos y el ISQ en diferentes momentos de medida

Tabla 22: ANOVA

Tabla 23 y 24 : datos descriptivos y la significación entre Torque e ISQ

Tabla 25: Torque de inserción vs. Tipo óseo

Tabla 26: Frecuencias de valores de CTX al momento \emptyset , al año, así como de los otros marcadores óseos como P1NP, Vitamina D y PTH.

Tablas 27 y 28: Edad vs Valores de β -CTX

Tabla 29: BONFERRONI de Comparaciones Múltiples entre distintos grupos de edad en relación al valor de β -CTX en el momento \emptyset .

Tabla 30: Estadística descriptiva de muestras relacionadas ISQ medido en 3 momentos

Tabla 31: test de STUDENT, para las 3 mediciones de ISQ

Tabla 32: Relación en la DO según el tipo óseo de la CT entre pacientes que toman BF

Tabla 33 y 34: Relación entre DO maxilares medida en las CT y en la cirugía y la DO esquelética medida por DXA en CL

Tablas 35 y 36: Test de Chi cuadrado con tabla de contingencia para ver relación entre la DO maxilomandibular y la DO esquelética medida por DXA en cadera

GRÁFICOS:

Gráfico 1 : Edad

Gráfico 2: Longitud y diámetro de los implantes

Gráficos 3 y 4 : Frecuencias de diámetro y longitud de los implantes

Gráfico 5: Frecuencias de años de tratamiento con bisfosfonatos

Gráfico 6: Variación de los Valores de marcador Beta-CTX en 1 año medidos en ng/ml.

Gráfico 7 : Descriptiva de Valores de β -CTX \emptyset adaptado a grupos de edad

Gráfico 8: Descriptiva de casos estudio en relación a tipo óseo

Gráfico 9: Casos control y tipos óseos

FIGURAS:

Fig. 1: Fases de remodelación ósea

Fig.2: Sistema RANKL,RANK y OPG

Fig. 3: Control con RVG de la paciente nº 6 de caso-estudio

Fig. 4: Uso del Periotest sobre implantes dentales

Fig. 5: Smartpeg sobre implante

Fig 6: Osstell ISQ [®]

Fig.7: Alteraciones estructurales óseas en la Osteoporosis

Fig.8: Valores de DMO en Densitometría

Fig.9 y 10: Valores visuales de hueso cortical, según Klemetti

Fig.11: Exploración bimaxilar con Scanner CT Cone Beam Iluma 9500 (Kodak[®])

Fig. 12: Colgajo y despegamiento en cirugía para colocar implantes en zona 36-37

Fig.13: NanoBone ® Dentaaurum Particulado 0,6-1 mm

Fig. 14: Implante TSH DEFCON ® S-5 colocado en posición 36

Fig. 15 : Pilares de cicatrización colocados en 2ª fase

Fig. 16: Transfer de impresiones protéticas con cubeta abierta para implantes TSH

Fig. 17: Prótesis atornillada para una paciente del estudio

X. APENDICES

X. APENDICES

Apéndice 1: Consentimiento informado del protocolo

Estudio del metabolismo óseo y mineral de la población mayor de 50 años que precisen implantes osteointegrados.

Información para entregar a la paciente

Estamos realizando un estudio del metabolismo óseo y mineral de la población femenina postmenopáusica y masculina mayor de 50 años atendida por la consulta de Reumatología, Trauma y/o de metabolismo óseo de su Hospital en relación a la colocación de implantes dentales osteointegrados y su posterior carga protésica.

Para ello buscamos voluntarios para entrar a formar parte de este estudio que consiste en que después del preceptivo reconocimiento médico y con algunas determinaciones analíticas, la radiología y la densitometría, detectar la presencia de trastornos del metabolismo óseo, antes de que aparezcan los síntomas y hacernos una idea aproximada de cual es el riesgo de fractura del paciente.

Los requisitos del paciente son:

- Ser pacientes que acuden a consulta reumatología y/o de metabolismo y patologías óseas, y que están en tratamiento con bisfosfonatos u otras terapias para osteoporosis.
- Ser pacientes que precisen restauración de su boca con implantes osteointegrados.
- Pacientes que vayan a seguir las pautas de este protocolo:

Analítica de sangre inicial

Estudio TAC bucofacial

Colocación de implantes bucales

Radiografías de control intraoral cada mes (3 meses)

Revisiones bucales cada 3 meses después de las prótesis bucales (un año)

Analítica a los 12 meses desde la colocación de los implantes

El tratamiento con bisfosfonatos es el habitual en diferentes trastornos del metabolismo óseo de diferentes orígenes.

Está demostrado que cuando se utilizan en patologías que precisan elevadas dosis, existe un riesgo de producción de osteonecrosis cuando se realizan actuaciones quirúrgicas en los maxilares.

En las patologías que precisan dosis bajas de estos fármacos como la osteoporosis, la Enfermedad de Paget parece que no tienen estos efectos secundarios o al menos, puede ocurrir en un porcentaje muy pequeño (1 caso de cada 100000 personas en tratamiento)

El objeto del estudio que estamos desarrollando, es corroborar la ausencia de estos efectos secundarios, en los pacientes que toman dosis terapéuticas bajas de estas sustancias.

El estudio en el que le proponemos participar va a consistir en acudir a su Consulta de reumatología, Traumatología o de metabolismo y patologías óseas y realizar unas determinaciones analíticas .A continuación deberá realizarse un TAC del maxilar o maxilares donde se precise la colocación de prótesis sujetas en implantes dentales osteointegrados por ausencia de dientes. Tras corroboración por exploración clínica intraoral de los datos obtenidos en el TAC, procederemos a la inserción de sus implante dentales bajo anestesia local siguiendo el procedimiento estándar. A partir de este momento, seguirá Ud. las revisiones normales de cualquier paciente sometido a implantes, consistentes en Radiografías dentales cada mes hasta que llegue el tiempo de la colocación de la prótesis. En este momento repetiremos una medición sobre los implantes

Hasta el primer año después de colocar la prótesis, deberá acudir al consultorio odontológico a controles radiológicos cada 3 meses y repetir la analítica inicial al año.

El coste del trabajo será gratuito para la radiología, la cirugía y los implantes. No así para los gastos de prótesis dental , que será a un precio especial

Las pruebas que se le van a realizar son las mismas que se le hacen a una paciente en la que se quiera descartar la existencia de un trastorno del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget o deficiencia de vitamina D).

Estas pruebas no implican ningún peligro, y nos van a ayudar a estudiar su metabolismo mineral óseo y a orientarnos sobre si se precisa o no alguna medida de prevención en los tratamientos de implantes, sobre pacientes que toman bisfosfonatos.

Por otra parte le proporcionamos la posibilidad de restaurar su boca de manera fija como si volviese a disfrutar de dientes naturales, gracias a la firmeza que proporcionan los implantes dentales. En general, ganará una gran calidad de vida, en muchos aspectos (personal, social, laboral...)

Los datos obtenidos son rigurosamente confidenciales y serán tratados de acuerdo con la Ley Orgánica de Confidencialidad de datos personales (Ley orgánica 15/1999), solo será utilizado para investigar sobre osteoporosis y enfermedades óseas metabólicas. Nadie tendrá acceso a ellos. Usted tiene derecho a solicitarnos en cualquier momento que eliminemos de los registros sus datos personales y a recibir los resultados de las exploraciones que le hagan.

Anexo 2. Consentimiento informado. (Hoja para guardar el investigador)

Dñapor medio de la presente reconozco:

1. Que he sido informado por la **Dra. M^a Luisa Martínez García** de los objetivos del “*Estudio del metabolismo óseo y mineral de la población femenina postmenopáusica y masculina mayor de 50 años atendida por la consulta de Reumatología y/o de metabolismo uso de su Hospital en relación a la colocación de implantes dentales osteointegrados y su posterior carga protésica.*”

2. Que he comprendido todos los objetivos del estudio.

3. Entiendo que mi participación es voluntaria, que tengo derecho al acceso a todos mis datos y que puedo retirarme voluntariamente en cualquier momento del mismo sin que por ello se altere en lo más mínimo mi asistencia médica .Asimismo , permito que me realicen fotografías clínicas o tomas de video de la boca con fines docentes exclusivamente

En prueba de ello, firmo el presente en Madrid, a
de de 20.....

Fdo:

El paciente

Fdo Dra.: M^a LUISA MARTINEZ

Investigadora principal

Dra. M^a Luisa Martínez García nº colegiada 282836557

AV/ Brasilia 9 local lateral (parque de las Avenidas)

Madrid 28028. TFNO: 917268557

Apéndice 2: Certificado de Aprobación por el Comité de ética para Ensayos Clínicos del Hospital Universitario San Carlos (Madrid)

 Hospital Clínico San Carlos 	Informe Dictamen Protocolo Favorable Otros Estudios C.P. - C.I. 10/122 08 de abril de 2010
CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos	
<u>INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA</u>	
DÑA M^º DEL MAR GARCÍA ARENILLAS, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID.	
CERTIFICA	
Que en el estudio titulado: "Evaluación de comportamiento de implantes oseointegrados en mujeres con osteoporosis en tratamiento con bisfosfonatos orales. Variabilidad en el tiempo y relación pronóstica del telopeptido carboxiterminal del colágeno tipo I (Beta-CTX)" con código Interno: 10/122.	
<ul style="list-style-type: none">o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.	
Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por la Dra. María Luisa Martínez García, de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid, como Investigador Principal.	
Lo que firmo en Madrid, a 08 de abril de 2010	
 	
Fdo: Dra. Mar García Arenillas Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos	
<hr/>	
Hospital Clínico San Carlos C/ Doctor Martín Lagos, s/n. Madrid 28040 Madrid España	Página 1 de 1

Apéndice 3: Hoja de recogida de datos

NUMERO DE ESTUDIO	
NUMERO DE Hª PACIENTE	
DOCTOR DE REFERENCIA	
FECHA CONSULTA	
NOMBRE	
APELLIDOS	
DNI	
FECHA NACIMIENTO	
EDAD	
SEXO	
TELEFONO	
TELEFONO MOVIL	
ESTADO CIVIL	
PROFESIÓN	
TALLA	
PESO	
EDAD MENARQUIA	
EDAD MENOPAUSIA	
ANEXECTOMIA BILATERAL	
AMENORREA + 6 MESES	

DIAGNOSTICO PREVIO OP.						
SUPLEMENTOS VIT.	si		no		NOMBRE	
TABACO(consumo/años)	si		no		CONSUMO	
ALCOHOL(consumo/años)	si		no		CONSUMO	
CAFEINA (años consumo)	si		no		CONSUMO	
EJERCICIO	si		no			
LACTEOS (raciones / día)	si		no		CONSUMO	
ESTEROIDES	si		no		NOMBRE	
ANTIEPILEPTICOS	si		no		NOMBRE	
INMUNOSUPRESORES	si		no		NOMBRE	
TIAZIDAS	si		no		NOMBRE	
HORMONA TIROIDEA	si		no		NOMBRE	
ANTICOAGULANTES	si		no		NOMBRE	
BZD	si		no		NOMBRE	
IRSS	si		no		NOMBRE	
ANTIARRITMICOS	si		no		NOMBRE	
BETABLOQUEANTES	si		No		NOMBRE	
INSULINA	si		no		NOMBRE	
ADO	si		no		NOMBRE	
DIURETICOS NO TIAZIDAS	si		no		NOMBRE	

CALCIO	si		no		NOMBRE	
BISFOSFONATOS	si		no		NOMBRE	
RALOXIFENO	si		no		NOMBRE	
TIBOLONA	si		no		NOMBRE	
CALCITONINA	si		no		NOMBRE	
THS	si		no		NOMBRE	
ESTRONCIO	si		no		NOMBRE	
PTH	si		no		NOMBRE	
DIABETES						
HTA						
DISLIPEMIA						
C ISQUEMICA						
I RENAL CRONICA						
EPOC						
BR CRONICA						
HEPATOPATIA CR						
NEOPLASIA						
ACVA						
PARKINSON						
DEMENCIA						
ARTROSIS						
UROLITIASIS						
HIPOGONADISMO						
HIPERPARATIROIDIS MO						
ARTROMIALGIAS						
CONECTIVOPATIAS						

MALABSORCION INTES.	
HIPERTIROIDISMO	
ARTITIS REUMATOIDE	
FIBROMIALGIA	
FECHA 1ª ANALITICA	
HEMATIES	
HEMATOCRITO	
HEMOGLOBINA	
LEUCOCITOS	
GLUCOSA	
CREATININA	
UREA	
COLESTEROL	
HDL	
LDL	
TRIGLICERIDOS	
PROTS TOTALES	
ALBUMINA	
T4L	
TSH	
FECHA DXA1	
T -SCORE COLUMNA LUMBAR	
T CUELLO FEMORAL	

T CADERA TOTAL	
FECHA 2ª ANALITICA	
HEMATIES	
HEMATOCRITO	
HEMOGLOBINA	
LEUCOCITOS	
GLUCOSA	
CREATININA	
UREA	
COLESTEROL	
HDL	
LDL	
TRIGLICERIDOS	
PROTS TOTALES	
ALBUMINA	
T4L	
TSH	
<u>NOTAS</u>	
HOJA RECOGIDA	
DATOS DENTALES	
FECHA DE LA 1ª Cirug.	

FECHA DE LA 2ª CIRUGÍA					
Nº DE IMPLANTES					
DIENTES SUSTITUIDOS					
TIPO DE HUESO					
INCIDENCIAS					
TSH 5		Nº		LONGITUD	
HOJA DE EVOLUCIÓN					
FECHA DE COLOCACIÓN PRÓTESIS		1ª			
FECHA DE COLOCACIÓN PRÓTESIS		2ª			
ISQ (OSTELL)(ANTES CARGA)					
ISQ (OSTELL)(1 AÑO CARGA)					
ISQ (OSTELL)(2 AÑO CARGA)					
TIPO DE PROTESIS					
	FIJA	Atornillada			
		Cementada			

REMOVI BLE		
HIBRI DA		

Apéndice 4: Consentimiento Informado para Implantología

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA IMPLANTES

Don/Doña

De años de edad, y D.N.I. Nº

Con domicilio en

En calidad de

De

Don/Doña

DECLARO

Que el/la Doctor/a : **Dra. M^a Luisa Martínez García**

me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a un

TRATAMIENTO DE IMPLANTES

1.- El propósito principal de la intervención es la reposición de los dientes perdidos. Sé que alternativamente podría recurrir a prótesis convencionales, de menor coste, pero lo descarto por los beneficios que se pueden obtener con la técnica implantológica.

2.- El procedimiento se llevará a cabo bajo anestesia local, de cuyos posibles riesgos también se me ha informado.

3.- El procedimiento se lleva a cabo en dos fases, una primera en la que se fijan tornillos o láminas al hueso mediante la realización con fresas de un lecho o alvéolo artificial, y una segunda (pasados varios meses), cuando el hueso y el tornillo o láminas estén integrados con el hueso, se coloca un pilar sobre ellos para recibir posteriormente los aditamentos protésicos.

4. - Aunque se me han practicado los medios diagnósticos precisos (radiografías, tomografías, radiografías panorámicas y periapicales, y análisis), comprendo que es posible que puedan producirse procesos edematosos, inflamación, hematomas, dolor o laceraciones en la mucosa de la mejilla o del labio, o en la lengua, que no dependen de la técnica empleada ni de su correcta realización, e incluso la posibilidad de lesionar el seno y provocar una sinusitis que deba ser tratada posteriormente por el especialista competente.

También se me ha explicado que, con menos frecuencia e independientemente de la técnica empleada y de su correcta realización, es posible que se produzcan lesiones de tipo nervioso, por afectar a terminaciones nerviosas o nervios próximos, lo que generará pérdida de sensibilidad en los labios, el mentón, la lengua o la encía, según cual sea el nervio afectado. Generalmente la pérdida de sensibilidad es transitoria, aunque puede llegar a ser permanente.

Menos frecuentemente pueden producirse comunicaciones con los senos nasales o con las fosas nasales y lesionar raíces de dientes adyacentes, que pueden requerir tratamiento posterior.

Sé que, aunque la técnica se realice correctamente, existe un porcentaje de fracasos entre el 8% y el 10%, que pueden requerir la repetición de la intervención y que, excepcionalmente, podría producirse una fractura maxilar que requiera tratamiento posterior.

Entiendo que el tratamiento no concluye con la colocación del implante, sino que será preciso visitar periódicamente al facultativo y seguir escrupulosamente las normas de higiene que me ha explicado.

También entiendo que, una vez colocada la prótesis, pueda fracturarse, con la consiguiente necesidad de sustituir algún tornillo o componente.

Se me ha informado que es imprescindible un seguimiento cada cierto número de meses, a fin de detectar precozmente y tratar con mejor pronóstico la aparición de cualquier complicación, como la periimplantitis, que es una especie de enfermedad periodontal en los implantes.

5.- El/la odontólogo/a/estomatólogo/a me ha explicado que todo acto quirúrgico lleva implícitas una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios tanto médicos como quirúrgicos, y que por mi situación actual (diabetes, cardiopatía, hipertensión, anemia, edad avanzada, obesidad, características del hueso, estructuras anatómicas) pueden aumentar riesgos y complicaciones como:

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.y en tales condiciones:

CONSIENTO

Que se me practique TRATAMIENTO DE IMPLANTES

En : Madrid

A fecha de :

Fdo. : El/la Odontólogo/a/Estomatólogo/a

Fdo. : El Paciente

Según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, le informamos que los datos personales recogidos en este email y documentos adjuntos están o serán incorporados en un fichero bajo nuestra responsabilidad para el tratamiento de datos de carácter personal, con la finalidad de mantener la relación entre las partes e informarle de los productos y servicios que ofrece Meymar medicodental S.L.

Usted como interesado directo, tiene derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de la información que le concierne y autoriza a que pase a formar parte del mencionado fichero, así como a recibir información y publicidad de productos y servicios de las empresas citadas, relacionada con los sectores de: soluciones para el cumplimiento de la LOPD, servicios legales y de arbitraje, productos TIC, formación, seguridad y servicios empresariales. Si no desea ser informado de nuestros productos y servicios, envíenos un email, fax o carta indicándonos los sectores de los que no quiere ser informado.

Los derechos precitados podrán hacerse efectivos ante: Meymar medicodental S.L. con domicilio en la Av. de Brasilia, 9 de Madrid, Telf : .917.268.557 ó Fax: 911.856.959

