



ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA DENSIDAD
RADIOLÓGICA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA DE
HAZ CÓNICO Y EL METABOLISMO ÓSEO DE LOS MAXILARES
EN PACIENTES CON Y SIN OSTEOPOROSIS

Departamento de Patología Médico-Quirúrgica y Cirugía Oral. Facultad de
Odontología.

Universitat Internacional de Catalunya

TESIS DOCTORAL

Núria Farré Pagès

Director

Dr. Federico Hernández-Alfaro

Co-Director

Dr. Jordi Caballé Serrano

A la meva família per les hores que no
hem pogut passar junts.

Agradecimientos,

Este trabajo de investigación ha sido fruto del esfuerzo y dedicación impulsada por el ánimo y saber de mi director de tesis Dr. Federico Hernández-Alfaro, y co-director Dr. Jordi Caballé, de los que fueron mis profesores de cirugía, Maria Luisa Augé y Dr. Fernando Alaejos. Tengo que dar las gracias no solo a profesores y colegas de profesión sino también a los alumnos del Master de periodoncia, y MIO, y a todo el equipo implicado de la CUO. Quiero dar las gracias en especial a la Dra. López Vivancos, Dra. Adaia Valls, a Javier de Medrano, al Dr. Óscar Figueras, a Isabel López y Montse Mercè por la ayuda prestada en momentos en que la he necesitado.

Quiero agradecer también al equipo de reumatología del Hospital General de Catalunya, al Laboratorio del Instituto de Medicina Regenerativa, Laboratorio de Medicina de la Universitat Internacional de Catalunya, su colaboración.

Y por último y no menos importantes para mi, sino todo lo contrario,

“gràcies, Eduard i Carles per ajudar-me en aquest projecte com en tants altres!”

Núria Farré Pagès

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS	XIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XV
1. INTRODUCCIÓN	XVII
2. FUNDAMENTOS	21
2.1 Tejido óseo	23
2.1.1 Marcadores bioquímicos del remodelado óseo.	24
2.1.1.1 Complejo RANK/RANKL/OPG	25
2.1.1.2 Ion Calcio y Fosfatasa alcalina	26
2.2 Densidad ósea	27
2.2.1 Clasificaciones de densidad ósea de los maxilares	27
2.2.1.1 Densidad ósea maxilar	30
2.2.1.2 Densidad ósea mandibular	30
2.2.2 Métodos para el análisis de densidad ósea	31
2.2.2.1 Estudio histomorfométrico de muestras	31
2.2.2.2 Análisis de imagen digital de micro-radiografías	31
2.2.2.3 Modalidad analógica de diagnóstico por imagen (Rayos x simple)	32
2.2.2.4 Modalidad de imagen tridimensional	32
2.2.2.4.1 Tomografía computerizada (TC)	32
2.2.2.4.2 Tomografía computerizada de haz cónico	34
2.2.2.4.3 Densitometría mediante absorciometría dual de Rayos X (DEXA)	36
2.2.2.4.4 Densitometría por ultrasonido (Análisis de velocidad ultrasónica.-Speed of Sound- y de atenuación ultrasónica de banda ancha)	36
2.2.2.4.5 Resonancia magnética (RM)	37
2.3 Osteoporosis y osteopenia	38
2.3.1 Efecto de la enfermedad en los maxilares	39

2.3.2 Tratamiento farmacológico de la osteoporosis	41
2.3.2.1 Bifosfonatos	41
2.3.2.2 Anticuerpos monoclonales	42
2.3.2.3 Terapia hormonal substitutiva	43
3. OBJETIVOS	45
3.1 Objetivo general	47
3.2 Objetivos específicos	47
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO	49
5. MATERIAL Y MÉTODOS	55
5.1 Diseño del estudio	57
5.2 Determinación de la muestra.	57
5.3 Selección de pacientes para el estudio	58
5.3.1 Criterios de inclusión	58
5.3.2 Criterios de exclusión	59
5.4 Análisis densitométrico.	59
5.5 Densidad ósea CBCT	59
5.6 Análisis de factores del metabolismo óseo.	61
5.6.1 Análisis Calcio y Fosfatasa Alcalina	62
5.6.1.1 Determinación del calcio - ca 2+	62
5.6.1.2 Determinación de la fosfatasa alcalina- ALP	63
5.6.2 Análisis de Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) y Osteoprotegerina (OPG)	63
5.6.2.1 Determinación del RANKL	65
5.6.2.2 Determinación de la osteoprotegerina	66
5.7 Análisis estadístico	67
6. RESULTADOS	69
6.1 Estadística descriptiva	71
6.2 Relación entre los valores del metabolismo óseo y densidad ósea en el grupo de pacientes sanos.	72
6.3 Relación entre el valores del metabolismo óseo y densidad	

ósea en el grupo de pacientes con osteoporosis.	73
6.4 Diferencias de densidad entre pacientes sanos y pacientes con osteoporosis.	74
6.5 Diferencias según valores del metabolismo óseo entre los pacientes sanos y pacientes con osteoporosis.	75
6.6 Diferencias según densidad entre pacientes con osteoporosis, sin tratar y tratados de la enfermedad.	76
6.7 Diferencias según valores del metabolismo óseo entre pacientes con osteoporosis, sin tratar y tratados de la enfermedad.	77
6.8 Análisis comparativo entre el grupo de pacientes sanos y pacientes con osteoporosis sin tratar.	78
6.9 Análisis comparativo entre el grupo de pacientes sanos y pacientes con osteoporosis con tratamiento.	79
7. DISCUSIÓN	81
7.1 Densidad ósea.	83
7.2 Marcadores bioquímicos	87
7.3 Implicaciones clínicas	90
7.4 Limitaciones del estudio	91
8. CONCLUSIONES	93
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	97
10. ANEXOS	113
10.1 Carta de aprobación del proyecto de tesis	115
10.2 Carta de aprobación del CEIC	117
10.3 Documento de información al paciente	119
10.4 Consentimiento informado	125

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Calidad ósea y porcentaje de éxito	28
Tabla 2. Concentraciones para la recta estándar Bradford	61
Tabla 3.	
Tabla 3. Comparación entre grupos	68
Tabla 4. Relación entre valores del metabolismo óseo y densidad ósea en pacientes sanos.	69
Tabla 5. Relación entre valores del metabolismo óseo y densidad ósea en pacientes con osteoporosis/osteopenia sin tratar y tratados.	70
Tabla 6. Diferencias según la densidad entre pacientes sanos y pacientes con osteoporosis/osteopenia sin tratar y tratados.	71
Tabla 7. Diferencias según valores del metabolismo óseo entre pacientes sanos y pacientes con osteoporosis/osteopenia.	72
Tabla 8. Diferencias según la densidad entre pacientes con osteoporosis/ osteopenia sin y con tratamiento.	73
Tabla 9. Diferencias según valores del metabolismo óseo entre pacientes con osteoporosis/ osteopenia sin tratar y tratados.	74
Tabla 10. Análisis comparativo del grupo CONTROL y grupo TEST ₁ .	75
Tabla 11. Análisis comparativo del grupo CONTROL y grupo TEST ₂ .	76

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Funciones editables del implante	57
Figura 2. Medidas de profundidad	57
Figura 3. Determinación del Ca ²⁺	59
Figura 4. Determinación de la ALP	60
Figura 5. Bradford	62
Figura 6. Placa kit ELISA RANKL	63
Figura 7. Placa kit ELISA OPG	63

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, el uso de implantes osteointegrados para el tratamiento de los pacientes parcial o totalmente edéntulos está considerado como un tratamiento fiable y predecible, con una tasa de éxito del 98% o superior¹. El éxito del tratamiento con implantes depende de las características del paciente, la técnica quirúrgica, y el diseño de implante. Factores como la cantidad y calidad ósea determinan el procedimiento y el tipo de implante según su macro y micro estructura.

La densidad ósea es un factor muy importante a tener en cuenta para poder predecir la estabilidad del implante y el éxito del tratamiento. Una buena técnica quirúrgica, y una buena estabilidad favorecerán la osteointegración². En el estudio llevado a cabo en el 2008 y publicado en el 2011³ ya quedó demostrado que la estabilidad primaria del implante depende de la calidad del hueso pero que además dicha calidad es diferente según la zona.

Pero, ¿qué pasa en pacientes con una densidad esquelética menor debida a osteoporosis o osteopenia? ¿Realmente tenemos diferencias significativas de densidad ósea a nivel de los maxilares entre pacientes sanos y pacientes con osteoporosis? ¿Tiene repercusión en la supervivencia de los implantes? ¿Podemos ver estas diferencias a nivel radiológico de los maxilares? ¿Se pueden ver diferencias a nivel del metabolismo óseo?

Encontramos muchos estudios publicados que evalúan la supervivencia de los implantes colocados en pacientes con osteoporosis. Los resultados de estos estudios no aportan diferencias de supervivencia entre los grupos sanos y con osteoporosis⁴⁻¹⁰.

Sin embargo, hay estudios que describen una densidad más baja en los maxilares de los pacientes con osteoporosis, existiendo una correlación entre la densidad ósea vertebral y la densidad ósea en el maxilar¹¹. Por ello queremos evaluar no sólo si hay diferencias entre los pacientes con osteoporosis y los que no tienen dicha alteración sino evaluar si existen diferencias a nivel de marcadores del metabolismo óseo a partir de muestras óseas.

2. FUNDAMENTOS

2.1 Tejido óseo

El tejido óseo es una variedad de tejido conectivo, constituido por células y matriz extracelular. Contiene un 60 % de sustancias minerales, 20 % de agua y 20% de componentes orgánicos.

La rigidez y dureza del tejido óseo están determinadas por la presencia de los constituyentes inorgánicos o minerales, en tanto que los componentes orgánicos y el agua le confieren un cierto grado de elasticidad y resistencia a las fracturas.

La matriz orgánica se compone de fibras de colágeno en su 90% y de glicoproteínas, fosfoproteínas y proteoglicanos. La matriz inorgánica que da rigidez al hueso está formada por el 80 % de cristales de hidroxapatita, carbonato de calcio, y otras sales minerales. Principalmente existe el hueso compacto o cortical y hueso medular o esponjoso.

El hueso compacto está constituido por unas laminillas depositadas en la matriz ósea mineralizada, entre las que se encuentran lagunas con osteocitos. Según la disposición de las laminillas, existen los conductos de Havers (con elementos vasculares), sistemas intersticiales (sin elementos vasculares) y laminillas circunferenciales externas e internas debajo del endostio.

El hueso esponjoso está formado por trabéculas entre las que hay médula ósea roja. Las trabéculas están penetradas por vasos sanguíneos para permitir el intercambio de nutrientes con los osteocitos albergados en su interior.

Los tipos celulares que mantienen y remodelan el hueso son las células osteoprogenitoras que dan origen a los osteoblastos y las células preosteoclasticas que dan origen a los osteoclastos. Los osteoblastos sintetizan el componente orgánico de la matriz ósea como el colágeno tipo I, proteoglicanos, proteínas implicadas en la adhesión celular, osteocalcina y factores de crecimiento además de controlar el depósito de las sales minerales. Los osteoblastos pueden permanecer en la superficie ósea o bien integrados

en la matriz que sintetizan denominándose osteocitos. Los osteoblastos superficiales se transforman en células de aspecto fibroblástico en reposo en el endostio o periostio hasta volverse a activar como osteoblastos nuevamente.

Los osteoclastos derivan de la célula madre hematopoyética. Este tipo celular se encarga de la resorción ósea, solubilizando el mineral de la matriz y seguidamente digiriendo la matriz orgánica. Estos tipos celulares forman el proceso de recambio o remodelado. El proceso de remodelado está influenciado por factores generales como la parathormona, la calcitonina y la vitamina D3, y por factores locales como la IL-1, la IL-6, el TNF- α (factor de necrosis tumoral), el IFN- γ (interferón), la PGE2 (prostaglandinas) y la PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)^{12,13}.

Además de la matriz orgánica y tipos celulares, el hueso está constituido por vasos que aportaran nutrientes.

2.1.1 Marcadores bioquímicos del remodelado óseo.

El remodelado óseo empieza ya en el feto dentro del útero y continúa hasta la muerte del individuo. Se describe como una renovación cíclica continua mediante los procesos de resorción y formación ósea. Este proceso es llevado a cabo por un sistema celular complejo en el que se incluyen osteoclastos, osteocitos, osteoblastos. El 20 % del tejido óseo es renovado anualmente, estando metabólicamente activo y en constante remodelado.

El sistema de remodelación esta regulado por múltiples factores, como la osteoprotegerina (OPG), el activador receptor del factor nuclear Kappa B (RANK) y su ligando afín, activador receptor del factor nuclear kappa B ligando (RANKL), formando un sistema regulador metabólico, juntamente con otros factores como los ya mencionados anteriormente¹³⁻¹⁵. Estos diferentes marcadores de reabsorción y formación ósea son usados individualmente o conjuntamente para poder determinar la pérdida o ganancia de masa ósea y de este modo evaluar la efectividad de los tratamientos contra enfermedades

como la osteoporosis. Los cambios en el tiempo de valores obtenidos de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo (MBRO), *de reabsorción como el C-telopéptido del colágeno 1 (CTX), el N-telopéptido del colágeno 1 (NTX), RANK/RANKL, y de formación como el N-terminal propéptido del procolágeno 1 (PINP), el C-propéptido del colágeno 1 (PICP), la fosfatasa alcalina ósea (BSAP), y la OPG*, reflejarán los efectos de la terapia antiresorbtiva o osteoanabólica en los pacientes tratados por osteoporosis¹⁶.

2.1.1.1 Complejo RANK/RANKL/OPG

EL factor responsable de la diferenciación celular de los osteoclastos es el RANKL, aminoácido formado como una molécula de anclaje pudiendo desprenderse de la célula por un proceso proteolítico. Esta molécula se encuentra mayoritariamente en los osteoblastos y células mesenquimales primitivas. Esta producida mayoritariamente en hueso y médula ósea por células estromales de médula ósea, osteoblastos, condrocitos, células del mesenquima, periostio, osteoclasto, células endoteliales y células T. También tiene presencia en tejidos extraesqueléticos, cerebro, corazón, riñón, músculo esquelético y piel. El gen promotor de RANKL contiene elementos que responden a glucocorticoides y a vitamina D, como también al factor esencial de transcripción osteoblástica (cbfa-1).

Juegan un papel importante en la diferenciación de los osteoclastos de sus células precursoras

El RANK se expresa en la superficie de las células hematopoiéticas progenitoras de osteoclastos, osteoclastos maduros, células condrocíticas de las glándulas mamarias, y de las células trofoblásticas. Este receptor transmembrana queda unido al RANKL formando la osteoclastogénesis de monocitos y progenitores de osteoclastos, activando osteoclastos maduros.

La OPG es una proteína expresada en altas concentraciones por una variedad de tejidos y tipos de células. En hueso, la OPG es principalmente

producida por células de la línea osteoblástica. Es un receptor señuelo con afinidad para los receptores de la familia factor de necrosis tumoral TNF (RANKL y RANK). Esta proteína compete con el RANK para unirse al RANKL quedando el RANKL bloqueado con la unión a la OPG, no pudiéndose unir al RANK del osteoclasto y quedando el osteoclasto inactivo. Así pues la OPG tiene efecto inhibitor en la maduración y activación del osteoclasto. La producción de OPG es estimulada por las citoquinas pro-inflamatorias, IL 1, IL 11, FNT α y β , TGF β , estrógenos y Ca^{2+} . Mientras que disminuye por la PG E2, GCC, Calcitriol y PTH.

Valores sistémicos bajos de OPG indican presencia de osteoporosis. El equilibrio entre el sistema RANKL-RANK y los niveles activos de OPG regula el desarrollo y activación de los osteoclastos y en definitiva el metabolismo óseo.

Los valores séricos de OPG varían según edad, estado de menopausia o no, presencia de osteoporosis o osteopenia, y de osteoporosis con fractura del cuello del fémur. Dichos valores aumentan con la edad, son mucho menores en presencia de osteoporosis o osteopenia y sin embargo, en pacientes con osteoporosis avanzada o con historial de fractura del cuello del fémur son mucho mayores, parece ser con un efecto de compensación de la alteración ósea, no llegando a reequilibrar el sistema OPG/RANKL/RANK¹⁷.

2.1.1.2 Ion Calcio y Fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina es una isoenzima, glicoproteína unida a la membrana celular plasmática. La mayor concentración de esta isoenzima se encuentra mayoritariamente en hueso e hígado. La fosfatasa alcalina ósea (FAO) supone un 40-50% de la FA total producida en diferentes tejidos como el hígado, hueso, riñón, bazo, intestino, y placenta, como resultado de actividad osteoblástica. Su función está relacionada con la mineralización ósea siendo la isoenzima sintetizada por los osteoblastos. La diferencia de concentración de la FAO antes de iniciar un tratamiento para la osteoporosis hasta los tres meses después de haberlo iniciado, puede ser de hasta un 30 % menos en suero.

Existen cambios en la concentración de marcadores de remodelado óseo en los pacientes con tratamiento para la osteoporosis, sin embargo no son predictivos de riesgo de fractura ósea¹⁸.

2.2 Densidad ósea

La densidad mineral ósea (DMO) o masa ósea refiere la cantidad de material mineral de los huesos. Las unidades de densidad dependerán de la técnica empleada para valorar dicha densidad, ya sea mediante imagen digital de micro-radiografías, analógica de diagnóstico por imagen, por imagen tridimensional, o histomorfométricas. El volumen y la densidad ósea varían por hormonas, vitaminas e influencias mecánicas¹⁹. Así pues, el hueso cortical y trabecular sufre una constante remodelación debido a la reabsorción y formación de nuevo hueso que sustituye el hueso previamente existente. En los maxilares, este proceso sucede también alrededor de los implantes dentales²⁰.

Esta densidad ósea disminuye tras la pérdida dentaria y depende del tiempo que ha pasado desde la pérdida dentaria, de la carga que la zona ha recibido, parámetros anatómicos de los maxilares y el estado de salud general²¹. El análisis de la densidad ósea dará al clínico la capacidad para determinar la calidad del hueso y poder planificar el tratamiento con resultados mas predecibles²².

2.2.1 Clasificaciones de densidad ósea de los maxilares

En 1970 Linkow y Chercheve²³ clasificaron la densidad del hueso en tres tipos:

- Estructura ósea tipo I: Hueso con trabéculas espaciadas de forma regular, con pequeños espacios cerrados.
- Estructura ósea tipo II: El hueso presenta espacios cerrados ligeramente mayores, con menor uniformidad del patrón óseo.

Relación entre densidad ósea del CBCT y metabolismo óseo.

- Estructura ósea tipo III: Presencia de grandes espacios rellenos de médula, entre las trabéculas óseas.

Según estos autores el hueso tipo III ofrecía un BIC escaso, mientras que el tipo I era un hueso de mayor densidad²³.

En 1985 Lekholm y Zarb²⁴ clasifican la densidad ósea en cuatro tipos según la cantidad de hueso cortical y trabecular:

- Tipo I: Hueso compacto homogéneo.
- Tipo II: Capa gruesa de hueso compacto alrededor de un núcleo de hueso trabecular denso.
- Tipo III: Capa fina de hueso cortical alrededor de un hueso trabecular de densidad favorable.
- Tipo IV: Capa delgada de cortical rodeando un núcleo de hueso trabecular de baja densidad.

En 1988 Misch²⁵, establece otra clasificación describiendo el tipo de hueso y su localización anatómica:

- D1: Hueso cortical denso, parte anterior de la mandíbula.
- D2: Hueso cortical poroso y hueso trabecular grueso, parte anterior y posterior de la mandíbula y parte anterior del maxilar.
- D3: Hueso cortical poros, fino y hueso trabecular fino, parte anterior y posterior del maxilar y parte posterior de la mandíbula.
- D4: Hueso trabecular fino, parte posterior del maxilar.

Posteriormente, Misch²⁶ describe cuatro tipos de calidad según la resistencia al fresado, D1 como madera de roble o arce, D2 como pino, D3 como madera de balsa, y D4 como espuma de poliestireno. Este método es poco fiable ya que no deja de ser un método subjetivo^{27,28}. Trisi y cols²⁷ realizaron un estudio para determinar la correlación entre la clasificación de Misch, según la resistencia de fresado y la densidad ósea real mediante

estudio histomorfométrico de biopsia de hueso. Demuestran que el clínico no es capaz de diferenciar entre la densidad D2 y D3. Este tipo de clasificación clínica solo permite al clínico discernir entre D1 y D4.

Sin embargo muchos de los fracasos de implantes se atribuyen a un hueso tipo IV basándose en esta clasificación (Tabla1). Jaffin y Berman²⁹ describieron que un 55% de implantes fracasados se encontraban en hueso tipo IV. Engquist y cols³⁰ refieren un 78% de fracaso en el mismo tipo de hueso. Friberg y cols³¹ reporta un 66% de fracaso implantario en hueso de mala calidad. Blomqvist y cols³² demuestra que la calidad ósea es un factor predictivo para la osteointegración del implante, de ahí la importancia de poder determinar la densidad ósea.

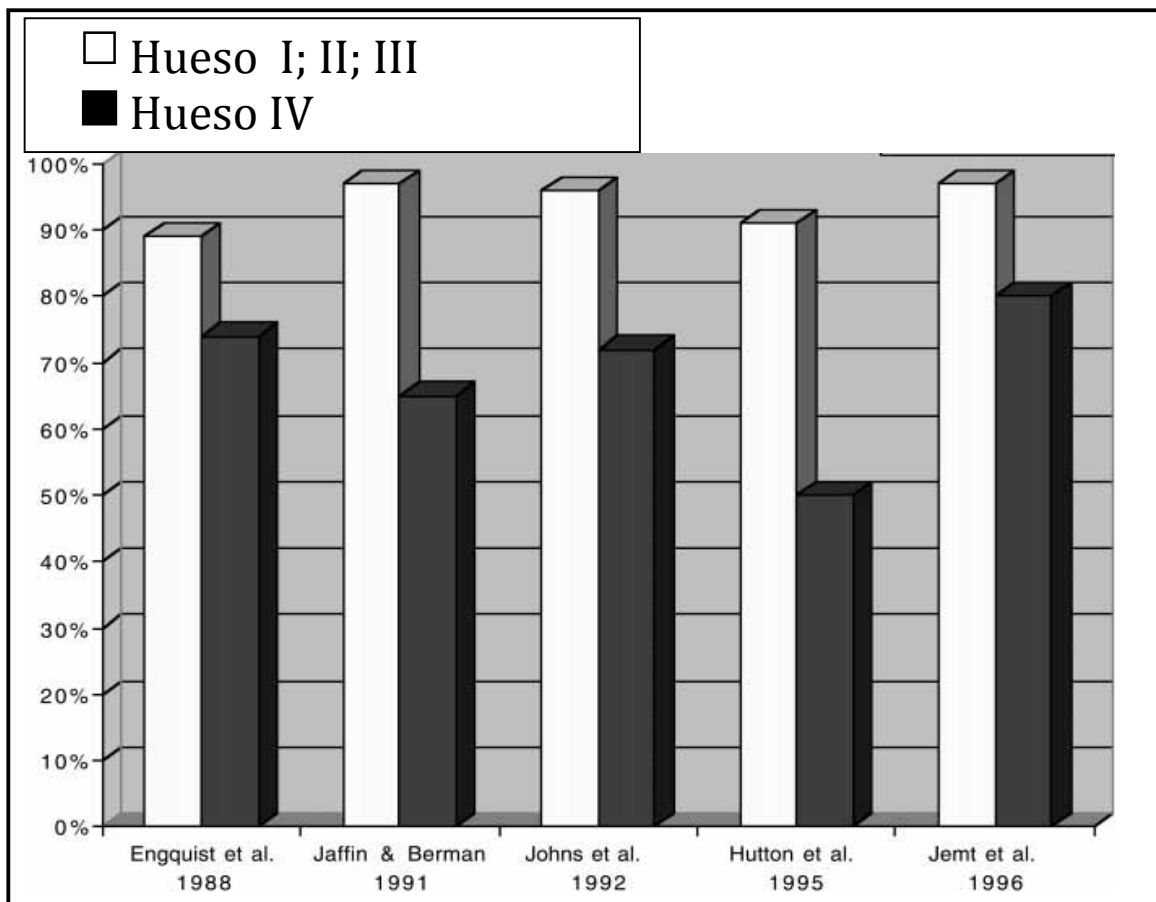


Tabla 1. Calidad ósea y porcentaje de éxito

2.2.1.1 Densidad ósea maxilar

La densidad ósea varía según la zona. Hyo-Sang Park³³ en su estudio realizado a partir de 63 imágenes de TC, determina que en el maxilar, la densidad es de 810 Hu y 940 Hu a excepción de la tuberosidad maxilar que varía desde 443 Hu hasta 615 Hu. La densidad del reborde alveolar en zona de premolares es mayor que en el resto de zonas del maxilar superior, contrariamente, la zona de la tuberosidad maxilar presenta menor densidad ósea.

El hueso trabecular del proceso alveolar tiene mayor densidad en la zona anterior y premolar que en la zona molar. Además presenta también mayor densidad frente al hueso trabecular del hueso basal, sin embargo la cortical del hueso basal presenta mayor densidad que la cortical del proceso alveolar³³.

Según la localización anatómica dividimos el maxilar en D2: Hueso cortical poroso y hueso trabecular grueso, parte anterior del maxilar, D3: Hueso cortical poroso, fino y hueso trabecular fino, parte anterior y posterior del maxilar y D4: Hueso trabecular fino, parte posterior del maxilar²⁵.

2.2.1.2 Densidad ósea mandibular

El hueso cortical del proceso alveolar mandibular tiene una densidad comprendida entre 810 Hu y 1580 Hu. La densidad del hueso basal es mayor comprendiéndose entre 1320 Hu y 1560 Hu. El hueso trabecular es más denso a lo largo del proceso alveolar que a lo largo del hueso basal. Es decir, que ha mayor reabsorción, tenemos una cortical más densa pero un hueso alveolar de menor densidad que el hueso cortical del proceso alveolar. En la mandíbula, la zona de mayor densidad se sitúa en la zona anterior³³. Sin embargo, en un estudio más reciente donde se compara la densidad de mandíbulas dentadas y no dentadas analizada mediante resonancia magnética, los autores no encuentran diferencias estadísticamente significativas de valores de densidad entre los dos grupos (mandíbulas dentadas y edéntulas)³⁴.

Según la localización anatómica tenemos: D1: Hueso cortical denso, parte anterior de la mandíbula D2: Hueso cortical poroso y hueso trabecular grueso, parte anterior y posterior de la mandíbula D3: Hueso cortical poroso, fino y hueso trabecular fino, parte posterior de la mandíbula²⁵.

2.2.2 Métodos para el análisis de densidad ósea

2.2.2.1 Estudio histomorfométrico de muestras

Esta técnica es la más fiable. Consiste en tomar una muestra de la zona ósea a analizar. Se procesa para poder determinar parámetros objetivos cualitativos y cuantitativos relacionados con la cantidad y calidad del hueso y su metabolismo. La histomorfometría sirve para valorar distintos parámetros entre los que se obtienen el porcentaje de hueso trabecular del total del área de la muestra, es decir, el volumen de hueso trabecular (BV/TV, %), y el factor de hueso trabecular (TBPf)^{27,35}.

En el estudio realizado por Fanuscu & Chang³⁶ en el 2004 relacionan el análisis histomorfométrico y dos tipos de tac (micro-tomografía computerizada y tomografía computerizada cuantitativa), encontrando una relación positiva entre los dos métodos y resultando mayor densidad en mandíbula que en maxilar. Este estudio se realizó en cadáveres. El método de diagnóstico de densidad ósea mediante análisis histomorfométrico no es viable en la práctica clínica diaria debido al coste elevado y al coste en cuanto a tiempo.

2.2.2.2 Análisis de imagen digital de micro-radiografías

Este método consiste en el análisis digital de imágenes microscópicas de radiografías realizadas a cortes de muestras que se quieren estudiar. Estos cortes o muestras deben estar previamente tratados para su estudio.

Consiste en embeber los cortes 100µm de las muestras, previamente fijadas y deshidratadas en etanol y xylol, en metilmetacrilato. Posteriormente se realizan micro-radiografías de los cortes usando un tubo de rayos x a 10kV con

2,5mA (Faxitron 43805 N-x.ray). Para el análisis cuantitativo se usa el *IPS digital imaging system* (Kontron). Las imágenes microscópicas se capturan y se magnifican (x56). El operador determina en la computadora la fracción mineralizada y la porosidad no ósea. Jäger y cols³⁷ usaron la imagen digital para analizar micro-radiografías. Evaluaron la variabilidad ósea debido a la edad. Estudiaron una muestra de 12 hombres y 8 mujeres cadáveres de entre 17 y 71 años. No encontraron diferencias significativas en la relación edad y densidad, y tampoco en la relación densidad y género. Esta última probablemente por el tamaño de la muestra.

2.2.2.3 Modalidad analógica de diagnóstico por imagen (Rayos x simple)

Es un método eficaz para valorar posibles patologías localizadas de tipo dentario u óseo aunque tiene un valor limitado para determinar la cantidad debido a que la imagen está magnificada (10% vertical y 20% horizontal), puede estar distorsionada.

Según el tipo de radiografía, como una periapical, no nos aporta datos sobre el ancho del hueso. Así pues tiene un valor limitado para determinar la densidad o mineralización ósea. Este sistema no es útil para valorar las diferencias en la mayoría de las densidades de hueso.

2.2.2.4 Modalidad de imagen tridimensional

2.2.2.4.1 Tomografía computerizada (TC)

Entre los métodos para valorar la densidad ósea encontramos la tomografía computerizada. Fue inventada por Hounsfield³⁸¹ en el 1972, teniendo sus orígenes en las matemáticas y en la astrofísica. Esta técnica permite el análisis radiográfico mediante cortes. Existen dispositivos tomográficos de movimiento unidimensional, bidimensional, hipocicloidal o tridimensional. La calidad de imagen tomográfica depende del tipo de movimiento. Cuanto mayor es la amplitud y la dirección de la trayectoria del

tubo de rayos X, más delgado es el corte, con mayor calidad de imagen debido a mejor eficacia para el borrado de artefactos. La tomografía computerizada permite la diferenciación y cuantificación de los tejidos blandos y duros.

Cada elemento de la imagen de TC se denomina vóxel. Este presenta un valor referido en unidades Hounsfield (HU) describiendo la densidad en el mismo punto. Cada vóxel contiene 12 bits de datos, y este oscila entre -1000 Hu(aire) y +3000 Hu(esmalte/materiales dentales)³⁸. La escala de densidad de TC es cuantitativa y significativa para identificar y diferenciar estructuras y tejidos pudiéndose emplear para analizar la calidad del hueso^{39,40}. Este método es el más usado no solo en la implantología sino en otras áreas médicas.

Hounsfield⁴¹ en el 1980 describe la calibración cuantitativa de la tomografía computerizada en unidades Hounsfield, por ejemplo, el valor 0Hu corresponde al agua, 40Hu corresponde a tejido muscular, el aire son -1000Hu y el hueso va de 50Hu a 2500Hu. Hounsfield permite valorar la densidad ósea mediante un TC de forma objetiva⁴¹.

Misch⁴² establece una escala relacionando los 4 tipos de densidad ósea según unidades Hounsfield:

- D1: >1250 Hu
- D2: 850-1250 Hu
- D3: 350-850 Hu
- D4: <350

Norton⁴³ establece una escala mediante unidades Hounsfield para cuatro tipos de regiones quirúrgicas: zona anterior mandibular, maxilar anterior, zona posterior mandibular, maxilar posterior. Además, relaciona la clasificación que establece mediante unidades Hounsfield con la clasificación de calidad ósea según Lekholm y Zarb de 1985. En su estudio incluye una muestra de 32 scanners realizados a pacientes candidatos a tratamiento implantológico.

Una vez colocados los implantes se analiza la densidad ósea que hay alrededor de cada implante. Se clasifica cada implante según su localización en las cuatro zonas citadas y unidades Hounsfield. Se evalúa la correlación entre densidad ósea (HU) y calidad ósea subjetiva (tipo I, II, III, IV). Los resultados muestran una clara diferencia de densidad ósea entre las cuatro regiones maxilares. En la zona anterior mandibular encontramos una densidad mayor a 970 HU, en maxilar anterior de 696 HU, en zona posterior mandibular de 669,6 HU, y en maxilar posterior de 417,3 HU.

Los resultados muestran una gran relación de densidad ósea según zona de los maxilares y según los valores de calidad subjetivo.

Este método se puede complementar mediante un esquema de color, es decir mapa de color, donde la diferente densidad viene representada por un color diferente. Este método complementario permite al clínico el diagnóstico de densidad mediante la TC de manera más clara y cómoda⁴⁴.

2.2.2.4.2 Tomografía computerizada de haz cónico

Desde 1998 aparece el sistema de TC de haz cónico⁴⁵. Este sistema ofrece imágenes tridimensionales usando menor radiación que la TC lineal multiaxial. Este nuevo tomógrafo tiene diversas aplicaciones clínicas, como la exploración dento-alveolar, en el campo de la cirugía maxilofacial, en ortodoncia o la implantología⁴⁶.

Aunque la calidad de imagen y la precisión lineal ha quedado demostrada con diversos estudios realizados^{47,48} la determinación de la densidad, ya sea en unidades Hounsfield o en otra escala de grises a partir de la TC de haz cónico, no se ha visto del todo solucionada⁴⁹.

Lagravère y cols²² realizan un estudio en el que determinan una relación lineal entre la densidad ósea en $g\ cm^{-3}$ y las uH de la TC de haz cónico, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto al cálculo de la densidad del objeto explorado. Mientras que sí encontraron diferencias

según el software usado. Aranyarachkul y cols⁵⁰ también defienden el uso de la TC de haz cónico como método de análisis de densidad en valores de uH. Estos encuentran relación entre la densidad en uH de la TC de haz cónico y la densidad según la resistencia de fresado según la clasificación de Lekholm y Zarb. Sin embargo encuentran valores de densidad en uH en la TC de haz cónico algo más altos que en la TC multiaxial. Coincidiendo con estos datos, Lee y cols⁵¹ describen también una relación estadísticamente significativa entre los valores de densidad a partir de la uH del TC tanto multiaxial como de haz cónico y la densidad según la resistencia de fresado. A su vez, determinan una relación estadísticamente significativa entre las uH de la TC multiaxial y de la TC de haz cónico, encontrando además una ligera relación con el torque de inserción del implante. Song y cols⁵² relacionan las unidades de densidad obtenidas de la TC de haz cónico con la estabilidad primaria del implante hallando correlación positiva entre dichos valores.

Hua y cols⁴⁹ logran relacionar en un estudio in-vitro los datos obtenidos a través de un análisis fractal de imágenes obtenidas de la TC de haz cónico y la densidad mineral ósea evaluada mediante absorciometría de rayos X (DXA). Contrariamente no encuentran relación con datos morfométricos. Cabe decir, que los datos morfométricos son evaluados mediante un software diferente al software del tomógrafo pudiendo influir en dicho resultado.

También se ha tratado de calibrar las uH de la TC de haz cónico, siendo estas dependientes tanto de la densidad propia del objeto como de la altura o diámetro del mismo⁵³.

Katsumata y cols⁵⁴ realizan un estudio comparativo de densidad de imágenes de la TC de haz cónico analizada en uH proporcionadas a través de un algoritmo de un software de análisis de imagen. Cuanto mayor es el diámetro y la distancia de exploración del cuerpo, mayores valores de densidad presenta. En el campo de la cirugía oral e implantología, la longitud y diámetro de escaneo se mueve dentro de un rango de entre 100mm y 200mm

proporcionando unos valores de densidad ósea sin diferencias estadísticamente significativas.

2.2.2.4.3 Densitometría mediante absorciometría dual de Rayos X (DEXA)

Es un método de diagnóstico de densidad ósea de los huesos del esqueleto mediante absorciometría de rayos-X de energía dual usado en medicina general. Consiste en un tubo de rayos x de doble energía, lo que permite evaluar la densidad mineral ósea tanto axial como periférica. Mide cantidad de tejido mineralizado por cm^2 . Presenta un error de precisión del 1-2%.

Devlin⁵⁵ en el 1998, realiza un estudio de densidad ósea de maxilar y mandíbula mediante la densitometría. Analiza la densidad mandibular de 39 individuos en un punto y la compara con la densidad maxilar de los mismos individuos medida en tres puntos. Encuentra que la densidad ósea mandibular es dos veces mayor que la densidad ósea de la premaxila y determina que la densidad ósea del maxilar posterior es menor que la de la premaxila y la mandibular.

En un estudio más reciente, este método relaciona la densidad ósea de huesos periféricos con la densidad ósea de los maxilares⁵⁶⁻⁵⁸. Sin embargo los resultados aportados por Becker⁵⁹ no encuentran dicha relación.

2.2.2.4.4 Densitometría por ultrasonido (Análisis de velocidad ultrasónica.-Speed of Sound- y de atenuación ultrasónica de banda ancha)

Esta técnica fue desarrollada para uso clínico como método complementario o alternativo al método de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). Mide la atenuación ultrasónica de la banda ancha y la velocidad del sonido a través del hueso. La velocidad ultrasónica propagada a

través del hueso es medida mediante el cociente del tiempo que tarda en atravesar la masa ósea y la distancia atravesada.

“E” es el módulo de elasticidad de la materia que se analiza, y “p” es la densidad, es decir, la densidad ósea ($SOS = (E/p)^{1/2}$). Esta velocidad depende de la estructura y densidad del hueso⁶⁰.

Es un método seguro, no causa radiación y es rápido; los instrumentos son portátiles lo cual permite su uso para campañas de detección de osteoporosis. En este momento los equipos de ultrasonidos existentes miden la masa mineral a nivel del calcáneo y como se mencionó es un método útil para determinar qué partes tienen masa ósea baja, las cuales deben ser evaluados posteriormente con una densitometría ósea completa (sistema DEXA) para obtener el resultado definitivo. La ventaja de esta técnica es que no usa radiación^{61,62}.

2.2.2.4.5 Resonancia magnética (RM)

Esta técnica capta en imagen los protones del organismo mediante el uso de campos magnéticos, radiofrecuencias, detectores electromagnéticos y ordenadores. Se presentó por primera vez por Lauterbur⁶³ en 1972 y los primeros resultados útiles con fines médicos datan de principio de los ochenta. La imagen digital de esta técnica se caracteriza por vóxeles con una resolución medida en píxeles y milímetros. El espesor de los cortes se mide en milímetros (2 a 3 mm).

A diferencia de la tomografía, las imágenes resultantes de resonancia magnética de zonas densas como el hueso cortical aparecen oscuras o negras. El tejido blando se visualiza claro, blanquecino. Esta técnica permite valores cuantitativos.

Este método de diagnóstico es adecuado en pacientes en los que está contraindicada la radiación ionizante. El uso en el diagnóstico implantológico es secundario a las otras técnicas como la tomografía o la tomografía

computerizada. Aunque esta técnica visualiza la grasa del hueso trabecular, no hay publicaciones que validen este método para determinar la densidad ósea⁶⁴.

2.3 Osteoporosis y osteopenia

Se define como un trastorno esquelético sistémico. El individuo presenta una masa ósea baja con deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, tanto trabecular como cortical, derivando en fragilidad ósea susceptible de fracturas. A nivel del metabolismo óseo, presenta una actividad osteoblástica y osteoclástica alterada, disminuyendo la densidad ósea con un aumento en plasma de OPG.

Esta patología se ve influenciada por factores como la edad, el tabaco, la alimentación, alteraciones hormonales, el uso de ciertos medicamentos, o exceso de ejercicio físico⁶⁵. Se estima que una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres de más de 50 años padecerá una fractura por osteoporosis. Según estudios publicados, el 95% de los pacientes que presentan una fractura por fragilidad, no había sido diagnosticado previamente de osteoporosis, demostrando que la enfermedad no presenta signos de alerta previos a la aparición de fracturas. La prevalencia de la enfermedad aumenta un 15% entre edades comprendidas entre los 50 y 59 años y hasta un 80% en edades superiores a los 80 años⁶⁶.

Se estima que en España hay unos 2 millones de mujeres que presentan osteoporosis⁶⁷.

Los cambios producidos en la masa ósea pueden ser diagnosticados y cuantificados mediante análisis radiológicos como densitometrías o absorciometría dual de rayos X o tomografía computerizada cuantitativa de la espina lumbar y cabeza de fémur⁶⁸⁻⁷⁰.

Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, se define como una densidad mineral ósea normal un valor T-score de -1,0 o mayor, de

osteopenia valores entre -1 y -2,5 de T-score y define presencia de osteoporosis cuando el T-score es de -2,5 o inferior⁷¹.

La densitometría ósea es una prueba diagnóstica para determinar el nivel de densidad mineral ósea (DMO) de un individuo y la predicción del riesgo de fractura. Se basa en una prueba no invasiva que mide la densidad de la cadera o vértebras lumbares mediante rayos X, ultrasonidos o isótopos radioactivos como el gadolinio⁷². Los resultados de la prueba son comparados con un valor promedio según edad, género y etnia ya que el riesgo aumenta con la edad, siendo también mayor en mujeres blancas caucásicas, existiendo además diferencias geográficas. Existen además factores de riesgo independientes a la DMO como la edad, sexo, peso, fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, tabaquismo, consumo de glucocorticoides, ingesta de alcohol, mala alimentación, y hábitos de vida sedentaria⁷³.

El valor se mide en g/cm², es decir, la densidad promedio mineral ósea (DPH) del individuo es igual al contenido mineral óseo (CMH) (g/cm) dividido por el ancho de la línea escaneada o estudiada (A) (cm); así pues,

$$DPH = CMH / A \text{ [g/cm}^2\text{]}$$

2.3.1 Efecto de la enfermedad en los maxilares

Lindh y cols⁵⁶ estudian la relación entre la densidad mineral ósea de los maxilares mediante tomografía cuantitativa computerizada y la densidad mineral ósea de la espina lumbar y cadera mediante un análisis densitométrico, describiendo una correlación positiva entre la densidad mineral ósea de los maxilares y; la espina lumbar y cadera.

Según Esfahanizadeh⁷⁴, la densidad de los mandibular y la presencia de osteoporosis o osteopenia en dichos huesos refleja el mismo problema en los huesos esqueléticos. En su estudio descriptivo analizó un total de 110 pacientes con una media de edad de 55.01 ± 10.77 . Se realizó una densitometría de vértebra lumbar y fémur y otra mandibular. Determinó una correlación positiva entre la densidad de las zonas estudiadas. Merheb¹¹ también describe una correlación positiva entre la densidad ósea del maxilar evaluada con tomografía computerizada y la densidad vertebral y de cadera evaluada con absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA), en una muestra de 73 pacientes divididos en grupo control, grupo con osteopenia y grupo con osteoporosis. El estudio concluye que el grupo con osteoporosis presentó menor densidad ósea a nivel del maxilar que el grupo control de pacientes sin osteoporosis.

On y cols⁷⁵ también encuentran una menor densidad ósea maxilar y mandibular estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con osteoporosis que el grupo control sin osteoporosis, pudiendo afectar en la osteotomía de la cirugía ortognática.

Resultados similares publican Güngör y cols⁷⁶ con una muestra de 26 pacientes con osteoporosis, 33 con osteopenia y 31 sin la enfermedad, presentándose menor densidad ósea en maxilar y mandíbula en los pacientes con osteoporosis que en los pacientes sanos.

Sin embargo, según los estudios publicados, no existe mayor fracaso de implantes en pacientes con osteoporosis que en pacientes sanos⁷⁷, a pesar de la publicación de algún estudio clínico describiendo menor estabilidad implantaria de los implantes colocados en pacientes con osteoporosis⁷⁸. Aunque, si parece que existe mayor reabsorción del reborde alveolar ante las fuerzas de la masticación en los pacientes osteoporóticos portadores de prótesis completas mucosoportadas⁷⁹.

2.3.2 Tratamiento farmacológico de la osteoporosis

2.3.2.1 Bifosfonatos

Los bifosfonatos (BF) tienen gran afinidad por el tejido óseo. Inhiben la disolución de cristales de hidroxapatita de la matriz mineralizada uniéndose a ellos, además de tener gran afinidad por el calcio. Según la cadena lateral del átomo de carbono tienen mayor o menor capacidad antirresortiva. Pueden ser absorbidos por las superficies minerales óseas hasta ser fagocitados por los osteoclastos inhibiendo su acción de resorción ósea, ya sea teniendo efectos en el reclutamiento, diferenciación y captación de los mismos osteoclastos. Su efecto también se sitúa a nivel de la desaparición del anillo de actina, proteína necesaria para que el osteoclasto pueda iniciar la resorción ósea, e incluso inhibiendo componentes como la bomba de protones de los osteoclastos, importante para la acidificación de la zona de sellado e iniciar dicha resorción. Toda esta actividad favorece un incremento de la masa ósea y una disminución de las fracturas⁸⁰⁻⁸². La vida media en el torrente sanguíneo oscila entre 30 minutos y dos horas, sin embargo entre el 50- 60% pueden perdurar años en el hueso. Inicialmente no se consideraban activos por vía oral y se administraban por vía endovenosa, posteriormente se demostró que eran también activos por vía oral. Los metabolitos quedan en la matriz mineral del hueso disminuyendo el remodelado óseo debido a una inactividad osteoclástica.

El uso de raloxifeno o de bifosfonatos como el alendronato, etidronato o risedronato interviene directamente en el metabolismo óseo⁸³. Este fármaco por su mecanismo de acción indirecto inhibe la actividad osteoclástica. Cabe decir que según el estudio de Keegan y cols⁸⁴ del 2004, niveles de marcadores de renovación ósea después del tratamiento van directamente relacionados con los niveles iniciales, teniendo influencia en la efectividad del tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con estos fármacos no está libre de efectos adversos a pesar del buen resultado que se obtiene en el tratamiento de la osteoporosis pudiendo aparecer osteonecrosis de los maxilares espontánea, tras un

estímulo continuado cómo el que puede producir el decúbito de una prótesis o después de una cirugía oral⁸⁵⁻⁸⁷. Según los estudios publicados, el riesgo de osteonecrosis va asociado con mayor frecuencia al tratamiento endovenoso y no tanto al tratamiento oral con bifosfonatos^{88,89}. Estudios retrospectivos como los publicados por Marx en el 2005 y Zavras en el 2006 , ya describen una asociación entre el tratamiento endovenoso de bifosfonatos y la aparición de osteonecrosis de los maxilares. Sin embargo con el tratamiento oral hay un incremento del riesgo de aparición de la misma pero no una asociación significativa⁹⁰⁻⁹².

2.3.2.2 Anticuerpos monoclonales

Este tipo de fármaco bloquea la interacción con el receptor RANK de los osteoclastos y células precursoras de osteoclastos. Tiene gran afinidad y especificidad por el RANKL, uniéndose a dicha molécula e interrumpiendo la unión del RANKL con el RANK, y por lo tanto inhibiendo la resorción ósea. Diversos estudios demuestran su efectividad en una disminución de los marcadores de resorción ósea CTX, NTX, y de formación ósea PINP y BSAP mucho mayor que otros agentes antiresortivos. Su efecto tiene acción a partir de las 12 horas después de su administración con una durabilidad hasta la siguiente dosis, es decir de 6 meses. La reducción de marcadores resortivos es mucho mayor y más rápida que la reducción de los marcadores de formación. Incluso, los valores medios de marcadores de renovación ósea después de 6 años de tratamiento con el fármaco, permanecen más bajos que los iniciales antes de iniciar el tratamiento⁹³. Parece ser según los estudios clínicos que la reducción de la renovación ósea y el incremento de la densidad ósea es significativamente mayor con la administración semestral subcutánea de anticuerpos monoclonales que el tratamiento con bifosfonatos⁹⁴.

Este dato queda corroborado según el estudio multicéntrico randomizado a doble ciego, publicado en el 2016 por Miller⁹⁵ en el que comparan el denosumab con el ácido zolendróico en una muestra de 643 pacientes mujeres postmenopausicas diagnosticadas de osteoporosis. Se administró

denosumab sc. y solución salínica (ácido zolendróico (ZOL) placebo) a un grupo, mientras que al otro grupo se administró ZOL iv. y solución salínica (denosumab placebo). El grupo tratado con denosumab presentó valores mayores de densidad mineral ósea que el grupo tratado con el ácido zolendróico⁹⁵.

2.3.2.3 Terápia hormonal substitutiva

Existe controversia en el uso de la terapia hormonal substitutiva debido a sus efectos adversos como el aumento de riesgo de tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular isquémico, complicaciones cardiovasculares o cáncer de mama. Sin embargo, la efectividad del tratamiento para disminuir los efectos de la osteoporosis está más que demostrada, reduciendo el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Actualmente después de ser consensuado según los estudios clínicos evaluados por la Women Health Initiative (WHI), se recomienda el uso de estrógenos durante un corto periodo de tiempo además de no ser el tratamiento de primera elección⁹⁶.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Relacionar las unidades de densidad radiológica obtenidas a partir de la tomografía computerizada de haz cónico (CBCT) de los maxilares y el metabolismo óseo mediante la cuantificación de factores del metabolismo óseo obtenidos de dichos maxilares.

3.2 Objetivos específicos

1. Determinar si hay correlación entre los indicadores de metabolismo óseo y la densidad ósea de los maxilares determinada a partir del análisis del CBCT en pacientes sin osteoporosis.
2. Determinar si hay correlación entre los indicadores de metabolismo óseo y la densidad ósea de los maxilares determinada a partir del análisis del CBCT en pacientes con osteoporosis.
3. Determinar si hay diferencias entre los pacientes sin osteoporosis y los pacientes con osteoporosis en relación a las unidades de densidad obtenidas del CBCT de los maxilares.
4. Determinar si hay diferencias entre los pacientes sin osteoporosis y los pacientes con osteoporosis en relación a los marcadores del metabolismo óseo.
5. Determinar si hay diferencias entre los pacientes con osteoporosis con y sin tratamiento en relación a las unidades de densidad obtenidas del CBCT de los maxilares.

Relación entre densidad ósea del CBCT y metabolismo óseo.

- 6.** Determinar si hay diferencias entre los pacientes con osteoporosis con y sin tratamiento en relación a los marcadores de metabolismo óseo.
- 7.** Determinar si hay diferencias entre los pacientes sin osteoporosis y los pacientes con osteoporosis sin tratamiento en relación a los valores de densidad ósea y marcadores de metabolismo óseo.
- 8.** Determinar si hay diferencias entre los pacientes sin osteoporosis y los pacientes con osteoporosis tratados en relación a los valores de densidad ósea y marcadores de metabolismo óseo.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis 1.

H0₁: No hay relación estadísticamente significativas entre los marcadores del metabolismo óseo analizados y la densidad ósea determinada a partir del CBCT en el grupo de pacientes sin osteoporosis-osteopenia.

H1₁: Si hay relación estadísticamente significativas entre los marcadores del metabolismo óseo analizados y la densidad ósea determinada a partir del CBCT en el grupo de pacientes sin osteoporosis-osteopenia.

Hipótesis 2.

H0₂: No hay relación estadísticamente significativas entre los marcadores del metabolismo óseo analizados y la densidad ósea determinada a partir del CBCT en el grupo de pacientes con osteoporosis-osteopenia.

H1₂: Si hay relación estadísticamente significativas entre los marcadores del metabolismo óseo analizados y la densidad ósea determinada a partir del CBCT en el grupo de pacientes con osteoporosis-osteopenia.

Hipótesis 3.

H0₃: No hay diferencias estadísticamente significativas en relación a las unidades de densidad entre los pacientes sin osteoporosis-osteopenia y con osteoporosis-osteopenia.

H1₃: Si hay diferencias estadísticamente significativas en relación a las unidades de densidad entre los pacientes sin osteoporosis-osteopenia y con osteoporosis-osteopenia.

Hipótesis 4.

H0₄: No hay diferencias estadísticamente significativas en relación a los marcadores del metabolismo óseo entre los pacientes con y sin osteoporosis-osteopenia.

H1₄: Si hay diferencias estadísticamente significativas en relación a marcadores del metabolismo óseo entre los pacientes con y sin osteoporosis-osteopenia.

Hipótesis 5.

H0₅: No hay diferencias estadísticamente significativas en relación a los valores de densidad ósea obtenido del CBCT, entre los pacientes con osteoporosis-osteopenia con y sin tratamiento.

H1₅: No hay diferencias estadísticamente significativas en relación a los valores de densidad ósea obtenido del CBCT, entre los pacientes con osteoporosis-osteopenia con y sin tratamiento.

Hipótesis 6.

H0₆: No hay diferencias estadísticamente significativas en relación a los valores de densidad ósea en los maxilares entre los pacientes con osteoporosis-osteopenia tratados y no tratados.

H1₆: Si hay diferencias estadísticamente significativas en relación a los valores de densidad ósea en los maxilares entre los pacientes con osteoporosis-osteopenia tratados y no tratados.

Hipótesis 7.

H0₇: No hay diferencias estadísticamente significativas en relación a los valores de densidad ósea y del metabolismo óseo de los maxilares entre el grupo CONTROL y el grupo TEST₁.

H1₇: Si hay diferencias estadísticamente significativas en relación a los valores de densidad ósea y del metabolismo óseo de los maxilares entre el grupo CONTROL y el grupo TEST₁.

Hipótesis 8.

H0₈: No hay diferencias estadísticamente significativas en relación a los valores de densidad ósea y del metabolismo óseo de los maxilares entre el grupo CONTROL y el grupo TEST₂.

H1₈: Si hay diferencias estadísticamente significativas en relación a los valores de densidad ósea y del metabolismo óseo de los maxilares entre el grupo CONTROL y el grupo TEST₂.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

El estudio realizado es un estudio clínico prospectivo de naturaleza cuantitativa con una dimensión temporal descriptiva.

Se ha trabajado con una muestra de 28 pacientes, dividida en tres grupos de estudio:

Grupo 1: grupo control (pacientes con ausencia de osteoporosis)

Grupo 2: grupo test 1 (pacientes con osteoporosis sin tratamiento)

Grupo 3: grupo test 2 (pacientes con osteoporosis bajo tratamiento farmacológico).

A cada paciente se le realizó una densitometría ósea de cadera y lumbar para determinar si tenía osteoporosis/osteopenia o no. Se incluyó cada paciente el grupo CONTROL o grupo TEST1 según los resultados densitométricos, o bien en el grupo TEST2 aquellos pacientes que además de presentar osteoporosis, recibían tratamiento con bifosfonatos.

De cada grupo se ha estudiado la densidad ósea del maxilar, valores del metabolismo óseo como el ion calcio, la fosfatasa alcalina, RANKL y la osteoprotegerina.

5.2 Determinación de la muestra.

Para determinar el tamaño muestral, se realizó un test bilateral con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 90%. Se determinó una precisión de 350 unidades de densidad ósea del CBCT, y una varianza de 36275,373 a partir de la variable uH obtenida en nuestro estudio publicado en el 2011. Con dichos valores se determinó una muestra de 6 por grupo.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico Statgraphics Centurion XVII, Statpoint Technologies, INC. Warrenton, EEUU.

Para el estudio de las variables que seguían la normalidad se aplicó el test de ANOVA, los datos son expresados como media \pm desviación estándar. Para las variables no gaussianas se utilizaron pruebas no paramétricas (Kruskall-Wallis), los datos son expresados como mediana (rango intercuartil). El nivel de significación estadística considerado fue de $p < 0,05$.

Se realizó una regresión simple para ver la dependencia entre las variables cuantitativas.

5.3 Selección de pacientes para el estudio

Para llevar a cabo la investigación, se consideraron pacientes que acudieron a la Clínica Universitaria Odontológica (CUO) solicitando tratamiento odontológico. El procedimiento de captación de pacientes para llevar a cabo el estudio clínico antes de realizar la selección definitiva, constó de las siguientes características:

1. Pacientes mujeres y de a partir de 50 años de edad.
2. Pacientes que aceptaron el tratamiento odontológico después de ser informadas del mismo y habiendo firmado el consentimiento informado adjuntado a la historia clínica. A las pacientes que necesitaban alguna intervención quirúrgica en la zona maxilar posterior, se les informó de la posibilidad de poder participar en el estudio y se incluyeron aquellas que reunieron los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado propio del estudio.

5.3.1 Criterios de inclusión

Las pacientes candidatas a participar en la investigación fueron aquellas a las que estuvo indicada una intervención quirúrgica en el maxilar posterior, como cirugía para la colocación de implantes y extracciones.

5.3.2 Criterios de exclusión

- Patología psiquiátrica no controlada.
- Patología sistémica no controlada.
- Pacientes que presenten alguna de las siguientes patologías:
 - *Osteomalacia, osteítis fibrosa, osteodistrofia renal, enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo primario*
- Pacientes con tratamiento de radio y/o quimioterapia.
- Situaciones clínicas de implantes colocados en elevación de seno previa, o en alveolos regenerados.

A cada paciente se le realizó un cuestionario de salud, un CBCT, una densitometría ósea de cadera y lumbar, una extracción de sangre, y una extracción de muestra ósea de la zona intervenida.

5.4 Análisis densitométrico.

Se distribuyeron las pacientes según datos densitométricos y si estaban en tratamiento o no, en cada uno de los tres grupos (control, test₁ y test₂). A cada paciente se le realizó una densitometría ósea del fémur derecho y de la columna L1-L4 en el Hospital General de Catalunya. Los valores del cuello del fémur y de L1-L4 se obtuvieron mediante el análisis con Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), con una exploración estándar de 37,0 µGy. Se anotaron tanto la densidad de masa ósea (DMO) en (g/cm²) como la puntuación T y Z score.

5.5 Densidad ósea CBCT

Se importó cada CBCT en archivo DICOM al programa de planificación LIMA. Se registró la densidad media de la zona pre-implantaria obtenida del análisis que realiza el programa.

Relación entre densidad ósea del CBCT y metabolismo óseo.

Este dato se obtuvo mediante el análisis de la densidad media de la zona de estudio con el software Lima® de Innovación Dental, España. El sistema permite importar los archivos DICOM y realizar las reconstrucciones para el diagnóstico y la planificación para la cirugía guiada, con un coeficiente de error inferior al 1%. Mediante el software se determina la posición y las dimensiones del implante, al igual que las dimensiones de la zona pre-implantaria y la densidad ósea seleccionada alrededor.

Se determinaron dos volúmenes para cada zona a estudiar (zona pre-implantaria y tuberosidad). Para cada zona se establecieron 5 mm y 10 mm de longitud, con una profundidad de 2,25 mm alrededor de un implante de 0,5 mm de diámetro, con un incremento de alrededor del implante de 0,25 mm, dichas funciones, editables.

El software lima® calcula la densidad ósea alrededor del implante permitiendo variar la profundidad a valorar alrededor del implante, pudiendo de esta manera valorar distintos tamaños de área al poder variar los valores de la profundidad (Imagen 1 y 2).

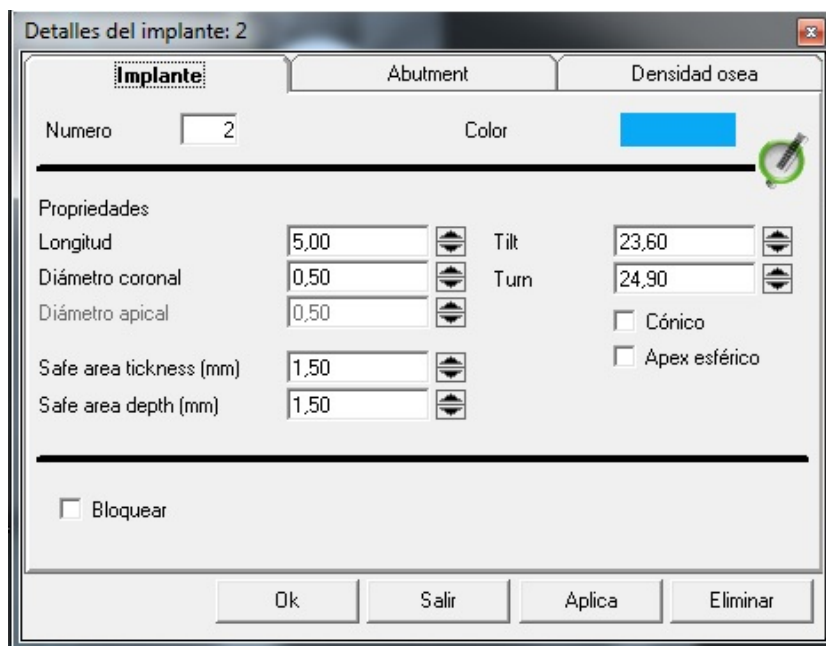


Imagen 1. Funciones editables del implante

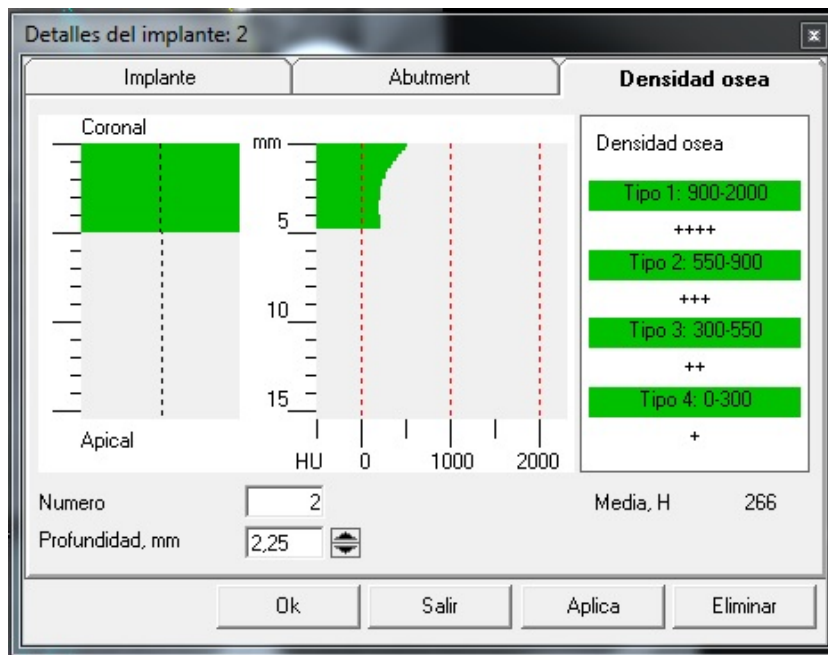


Imagen 2. Medidas de profundidad

5.6 Análisis de factores del metabolismo óseo.

Esta parte del método se realizó en el laboratorio de Regenerative Medicine Research Institute de la Universitat Internacional de Catalunya.

Se obtuvo de cada paciente dos pequeñas muestras óseas que se lavaron con suero fisiológico y se pesaron. Seguidamente se depositó cada muestra en un épendorf. Las muestras con las que se iba a analizar la fosfatasa alcalina (ALP) y el ion calcio (Ca^{2+}) se almacenaron en épendorfs codificados según cada paciente, con 400 μl de solución salina amortiguada por fosfatos (PBS). Esta solución es isotónica y no tóxica para la células. Las muestras con las que se iba a analizar el RANKL y la osteoprotegerina se almacenaron en fresco. Todas las muestras óseas se congelaron a -80°C en una gradilla para épendorfs protegida dentro de una caja.

5.6.1 Análisis Calcio y Fosfatasa Alcalina

Se descongelaron las muestras sumergidas en PBS, manteniéndolas en frío para proceder al análisis tanto del Ca^{2+} como de la ALP. Se sonicó cada muestra para obtener un tejido homogeneizado.

5.6.1.1 Determinación del calcio - Ca^{2+}

En una placa de 96 pocillos se realizó la preparación de la curva estándar del calcio con Calcium Colorimetric Assay Kit® BioVision USA. Se diluyó 10 μl de calcio en 990 μl de H₂O. Se añadió una serie de 0,2,4,6,8,10 μl de calcio en los pocillos en un volumen total de 50 μl de H₂O. La preparación estándar se realizó por triplicado. Se introdujo en diferentes pocillos, 25 μl de cada muestra con 25 μl de H₂O. En cada pocillo se añadió 90 μL de reactivo cromogénico y 60 μl de tampón de ensayo. Se protegió de la luz y se dejó de 5 a 10 min a temperatura ambiente (Imagen 3.) Seguidamente se midió la densidad óptica (OD) a 575nm con el lector de microplacas y el programa GEN5.

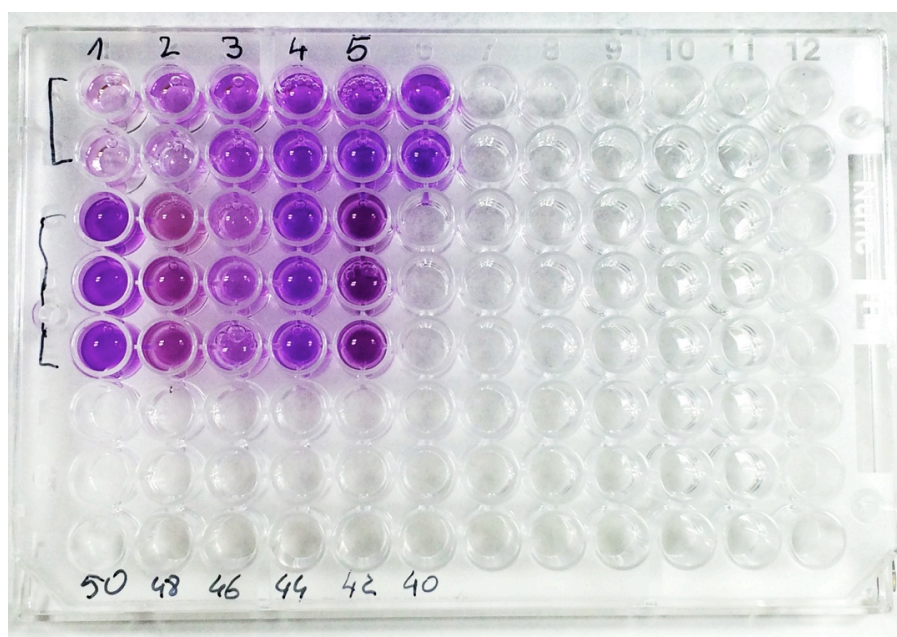


Imagen 3. Determinación del Ca^{2+} .

5.6.1.2 Determinación de la fosfatasa alcalina- ALP

Se trabajó con el kit Alkaline Phosphatase (ALP)-AMP® BioSystems S.A SPAIN. Se preparó 1ml de reactivo para cada muestra, preparando 800µl del reactivo A (2-Amino-2metil-1-propanol 0,4mol/L, sulfato de zinc 1,2 mmol/L, ácido N-hidroxi-etil-etilenodiaminotriacético 2,5 mmol/L, acetato de magnesio 2,5 mmol/L, ph 10,4) con 200µl del reactivo B (4-Nitrofenilfosfato 60 mmol/L). A temperatura ambiente, se pipeteó en cada cubeta 1ml del reactivo y 20µl de muestra. Se mezcló y se insertó las cubetas en el fotómetro, anotando la absorbancia inicial y efectuando nuevas lecturas cada minuto durante 3 minutos (Imagen 4). Se calculó el incremento de absorbancia por minuto promedio. La concentración de FAL en la muestra se calcula a partir de la siguiente fórmula general:

$$\Delta A/\text{min} \times 2764 = \text{U/L}$$



Imagen 4. Determinación de la ALP

5.6.2 Análisis de Receptor activador of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) y Osteoprotegerina (OPG)

Para realizar el análisis del RANKL y de la OPG, se extrajeron las proteínas. Se descongelaron las muestras frescas y se sonicaron sumergidas

cada una en 300µl de inhibidor de proteasa. Se centrifugó a 5000 rcf durante 5 minutos. Se pasó el sobrenadante a nuevos ependorfs codificados.

El siguiente paso fue la determinación de la concentración total de proteína mediante la técnica Bradford.

Se prepararon los Stocks A y B, con los que seguidamente se realizó la recta patrón de la siguiente forma:

Se mezcló 4 mg de BSA en 0,4 ml de buffer de lysis. Se diluyó 10µl de BSA en 90µl de buffer de lysis (Stock A) y 20µl de BSA en 80µl de buffer de lysis (Stock B).

Para la recta estándar se prepararon a partir del BSA diferentes diluciones 0, 0'25, 0'5, 1 del stock A (1mg/ml) y , 1'5, 2 del stock B (2mg/ml) diluidas en buffer de lysis. (Tabla 2). Seguidamente se colocó en cada pocillo y por triplicado 5µl de cada preparación de BSA (recta estándar) y 5µl de cada muestra en los otros pocillos. Se añadió 250µl de agente reactivo y se realizó la lectura con el programa GEN5- análisis Bradford (Imagen 5).

BSA	BSA(µl) Stock	Buffer de lysis	
0	0µl	20µl	Stock A (1mg/mL)
0,25	5µl	15µl	Stock A (1mg/mL)
0,5	10µl	10µl	Stock A (1mg/mL)
1	20µl	0µl	Stock A (1mg/mL)
1,5	15µl	5µl	Stock B (2mg/mL)
2	20µl	0µl	Stock B (2mg/mL)

Tabla 2. Concentraciones para la recta estándar Bradford

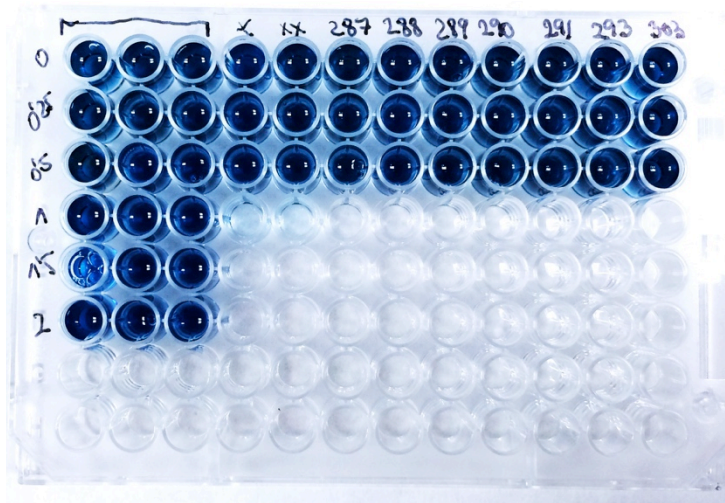


Imagen 5. Bradford

5.6.2.1 Determinación del RANKL

Para realizar la determinación del RANKL se utilizó el KIT ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) para RANKL de Qayee Bio-Technology Co., Ltd, CHINA. En cada pocillo se pipeteó 40µl de la solución preparada para la ELISA y se añadió 10µl de muestra. Se añadió 50µl de reactivo (HRP) en cada pocillo excepto en el pocillo “blanco”. Se sellaron los pocillos y se incubó durante 60 minutos a 37 °C. Seguidamente se lavó y se retiró el exceso de líquido en un papel absorbente, repitiendo la operación 5 veces. Se añadió 50µl de solución cromogénica A en cada pocillo y 50µl de solución cromogénica B. Se incubó la placa durante 10 minutos a 37 °C protegida de la luz. Se añadió 50µl de “Stop solution” en cada pocillo para detener la reacción (el color azul cambió a amarillo inmediatamente) (Imagen 6). Finalmente se midió la densidad óptica (OD) a una longitud de onda de 450nm.

Relación entre densidad ósea del CBCT y metabolismo óseo.

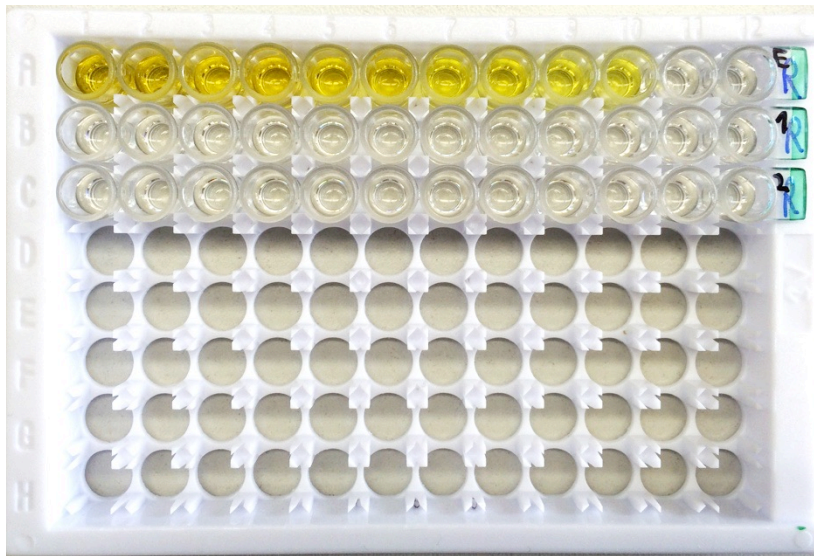


Imagen 6. Placa Kit ELISA RANKL

5.6.2.2 Determinación de la osteoprotegerina

Para realizar la determinación de la osteoprotegerina se utilizó el Kit ELISA para OPG de Qayee Bio-Technology Co., Ltd, CHINA. El procedimiento fue el mismo que para la determinación del RANKL pero con los reactivos propios del Kit ELISA para OPG. (Imagen 7)

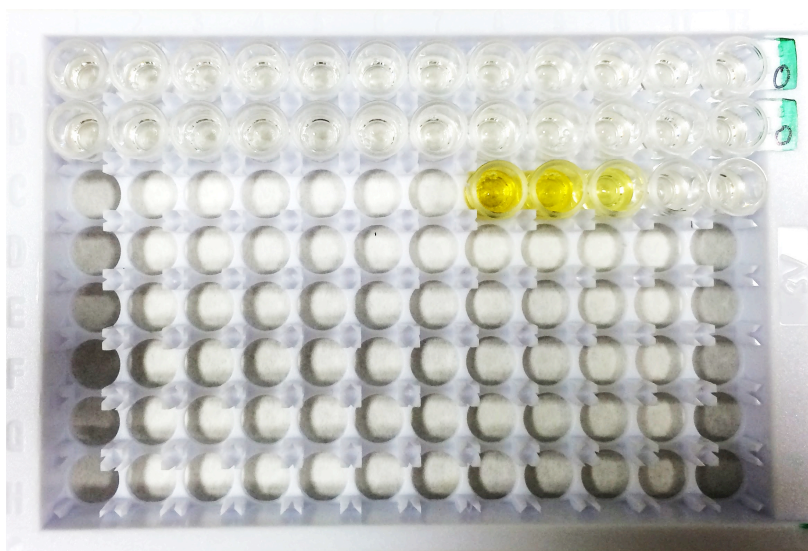


Imagen 7. Placa Kit Elisa OPG.

5.7 Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico Statgraphics Centurion XVII, Statpoint Technologies, INC. Warrenton, EEUU.

Para las variables cualitativas que no seguían una distribución normal se calculó la mediana y el rango intercuartil. Para las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se determinó la tendencia central (media) y la dispersión (desviación típica).

Se realizó un análisis de todas las variables para determinar si seguían una distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk, y si seguían una distribución homogénea mediante la prueba de Levene.

Los test estadísticos aplicados para el contraste de hipótesis fueron el test de ANOVA según las variables si seguían una distribución normal y homogénea, expresando los datos como media \pm desviación estándar. En aquellas variables no gaussianas donde no existía normalidad o bien no seguía una distribución homogénea se aplicó el test de Kruskal-Wallis, expresando los datos como mediana (rango intercuartil). El intervalo de confianza fue del 95% y el nivel de significación estadística considerado fue de p-valor $< 0,05$.

Se realizó además un test de regresión simple para ver la dependencia entre las variables cuantitativas.

6. RESULTADOS

6.1 Estadística descriptiva

Se incluyeron en el estudio 28 mujeres. El promedio de edad de las pacientes fue 62,5 años, con una desviación estándar de $\pm 8,6$ comprendido entre 50 y 90 años.

Los valores densitométricos se movieron entre -1,5 y 1,2 T-Score en fémur y -0,6 y 3,3 T-Score en columna en el grupo control, entre -1,8 y -0,5 en fémur, -3,3 y -1,3 en columna en el grupo T1 y entre -3 y -0,5 en fémur y -3,1 y 0,1 en columna en el grupo T2.

La densidad ósea determinada en la zona pre-implantaria y en la zona de tuberosidad a partir de los CBCTs varió de -179 uD a 870 uD siendo la media 193,44 uD en la zona pre-implantaria y de 120,57 uD en la zona de la tuberosidad. La densidad media según grupo, control, T1 y T2 fue de 240,95 uD, 117,35 uD y 227,5 uD respectivamente en la zona pre-implantaria y de 217,77 uD, 81,55 uD y 23,57 uD en la zona de la tuberosidad.

En cuanto a los valores de los marcadores del metabolismo, la media de ALP fue de 70,35 u/L comprendida entre 13,82 u/L de mínima y 242,541 u/L de máxima, con una media de ALP de 80,44 u/L en el grupo control, 84,12 u/L en el grupo con la enfermedad sin tratar y de 34,81 u/L en el grupo bajo tratamiento.

Los valores medios para el Ca^{2+} de cada grupo fueron de 82,79 mg/L en el grupo control, 47,29 mg/L en el grupo con osteoporosis/osteopenia sin tratar y de 80,25 mg/L en el grupo con osteoporosis/osteopenia tratada.

La media de OPG en el grupo control fue de 1894,40 ng/ml, en el grupo sin tratamiento de 3045,43 ng/ml y en el grupo tratado de 2744,64 ng/ml. La media de RANKL del grupo control, grupo sin tratar y grupo tratado fue de 1134,15 ng/ml, 590,13 ng/ml, y 2530,67 ng/ml respectivamente. (Tabla 3)

Se analizaron los grupos CONTROL (grupo sin osteoporosis/osteopenia), TEST₁ (grupo con osteoporosis/osteopenia sin tratamiento) y TEST₂ (grupo con osteoporosis/osteopenia tratados). Se determinó si había diferencias entre dichos grupos en valores de densidad ósea medidas a partir del CBCT y en valores de marcadores del metabolismo óseo como ALP, Ca^{2+} , RANKL y OPG.

Relación entre densidad ósea del CBCT y metabolismo óseo.

VARIABLES	CONTROL	TEST1	TEST2
uD Pre-implantaria	240,95 uD	117,35 uD	227,5 uD
uD Tuberosidad	217,77 uD	81,55 uD	23,57 uD
ALP	80,44 mg/L	84,12 mg/L	34,81 mg/L
Ca ²⁺	82,79 mg/L	47,29 mg/L	80,25 mg/L
OPG	1894,40 ng/ml	3045,43 ng/ml	2744,64 ng/ml
RANKL	1134,15 ng/ml	590,13 ng/ml	2530,67 ng/ml

Tabla 3. Valores medios de las variables de estudio.

Se estudió la relación entre las variables del metabolismo óseo y la densidad ósea para el grupo control y para la agrupación de los grupos TEST₁ y TEST₂. Así mismo también se compararon los grupos TEST₁ y TEST₂ en cuanto a valores de densidad ósea y valores del metabolismo óseo, y por último se comparó el grupo CONTROL con cada grupo, TEST₁ y TEST₂. (Tabla 4).

CONTROL Metabolismo óseo	CONTROL Unidades de densidad maxilar.
TEST ₁ /TEST ₂ Metabolismo óseo	TEST ₁ /TEST ₂ Unidades de densidad maxilar.
CONTROL Densidad	TEST ₁ /TEST ₂ Densidad
CONTROL Metabolismo	TEST ₁ /TEST ₂ Metabolismo
TEST ₁ Densidad	TEST ₂ Densidad
TEST ₁ Metabolismo	TEST ₂ Metabolismo
CONTROL Metabolismo y densidad	TEST ₁ Metabolismo y densidad
CONTROL Metabolismo y densidad	TEST ₂ Metabolismo y densidad

Tabla 4. Comparación entre grupos

6.2 Relación entre los valores del metabolismo óseo y densidad ósea en el grupo de pacientes sanos.

Se realizó un análisis de dependencia (Regresión Simple) para determinar si había relación entre las variables de valores del metabolismo óseo, "ALP", "Ca²⁺", "OPG", "RANKL" y las variables de densidad, "uD" de la zona

pre-implantaria y “uD” de la tuberosidad, en el grupo de pacientes sanos (CONTROL).

Tras el análisis de regresión, se encontró relación entre las variables RANKL/Tuberosidad con un p-valor de 0,02. Para el resto de variables no se pudo establecer relación obteniendo un p-valor mayor a 0.05, no existiendo pues relación estadísticamente significativa entre la mayoría de los valores del metabolismo óseo analizados y la densidad ósea medida en la zona pre-implantaria y en tuberosidad (Tabla 5). Se acepta la hipótesis nula H_0 no habiendo correlación entre los valores del metabolismo óseo y unidades de densidad tomadas en la zona pre-implantaria y de la tuberosidad en el grupo CONTROL.

GRUPO CONTROL	<i>Coefficiente de correlación</i>	<i>P- Valor</i>
ALP / uD Pre-implantaria	- 0,47	0,14
ALP / uD Tuberosidad	-0,51	0,10
Ca ²⁺ / uD Pre-implantaria	0,42	0,18
Ca ²⁺ / uD Tuberosidad	0,22	0,50
OPG/ uD Pre-implantaria	0,02	0,94
OPG / uD Tuberosidad	-0,15	0,66
RANKL / uD Pre-implantaria	0,85	0,35
RANKL / uD Tuberosidad	0,99	0,02

Tabla 5. Relación entre valores del metabolismo óseo y densidad ósea en pacientes sanos.

6.3 Relación entre el valores del metabolismo óseo y densidad ósea en el grupo de pacientes con osteoporosis.

Se realizó el mismo tipo de análisis de dependencia (Regresión Simple) para relacionar las variables de valores del metabolismo óseo, “ALP”, “Ca²⁺”, “OPG” y “RANKL” con las variables de densidad, “uD” de la zona pre-implantaria y “uD” de la tuberosidad, del grupo de pacientes con osteoporosis/osteopenia sin tratar y tratados de dicha enfermedad (grupo TEST₁ y TEST₂).

El análisis de regresión dio en cada caso un p-valor mayor a 0.05, no existiendo pues relación estadísticamente significativa entre los valores del metabolismo óseo y la densidad ósea medida en la zona pre-implantaria y en tuberosidad. Sin embargo, si hay una ligera tendencia a la relación entre la ALP y las uD de la zona de la tuberosidad en dentro del grupo de pacientes con la patología, con un p-valor de 0.0925. (Tabla 6).

GRUPO TEST ₁ / TEST ₂	<i>Coficiente de correlación</i>	<i>P- Valor</i>
ALP / uD Pre-implantaria	0,02	0,93
ALP / uD Tuberosidad	0,42	0,09
Ca ²⁺ / uD Pre-implantaria	0,13	0,60
Ca ²⁺ / uD Tuberosidad	-0,34	0,17
OPG/ uD Pre-implantaria	-0,34	0,23
OPG / uD Tuberosidad	0,06	0,83
RANK / uD Pre-implantaria	-0,27	0,50
RANK / uD Tuberosidad	-0,20	0,62

Tabla 6. Relación entre valores del metabolismo óseo y densidad ósea en pacientes con osteoporosis-osteopenia sin tratar y tratados.

6.4 Diferencias de densidad entre pacientes sanos y pacientes con osteoporosis.

Se evaluó si los pacientes sanos (CONTROL) presentaban mayor densidad que los pacientes con osteoporosis-osteopenia sin tratar/tratados (TEST₁/TEST₂) en la zona pre-implantaria y zona de tuberosidad.

Aunque los datos de la variable densidad pre-implantaria seguían una distribución normal, se realizó la prueba de Kruskal-Wallis que compara las medianas en lugar de las medias debido a la diferencia de varianzas, obteniendo un p-valor superior a 0.05. Así pues, podemos decir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (CONTROL y TEST₁/TEST₂) en cuanto a densidad medida en unidades de densidad en la zona pre-implantaria. Sin embargo, si existen diferencias entre la densidad

medida en la tuberosidad entre el grupo CONTROL y el grupo TEST₁/TEST₂, con un p-valor inferior a 0.05 (Tabla 7).

CONTROL /OSTEOPOROSIS		P-Valor
Densidad Pre-implantaria Control n=11	181(247,5)	0,09
Densidad Pre-implantaria Osteoporosis n=17	52,5 (196,0)	
Densidad Tuberosidad Control n=11	217.773±227,32 (104,38%)	0,02
Densidad Tuberosidad Osteoporosis n=17	57,67±127,60 (221.24%)	

Tabla 7. Diferencias según la densidad entre pacientes sanos y pacientes con osteoporosis/osteopenia sin tratar y tratados.

6.5 Diferencias según valores del metabolismo óseo entre los pacientes sanos y pacientes con osteoporosis.

Se evaluó si había diferencias entre los pacientes sanos y los pacientes con osteoporosis/osteopenia. Se realizó la prueba de Kruskal Wallis para las variables ALP, Ca²⁺ y RANKL, ya que presentaban varianzas diferentes y además en el caso de la variable RANKL, tampoco seguía una distribución normal. En el caso del análisis comparativo de la OPG, al seguir la normalidad, se aplicó un test de ANOVA.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sanos y pacientes con osteoporosis en cuanto a la concentración de Ca²⁺, presentando una concentración mayor de Ca²⁺ el grupo CONTROL. Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a la concentración de ALP, OPG y RANKL (Tabla 8).

Relación entre densidad ósea del CBCT y metabolismo óseo.

CONTROL / OSTEOPOROSIS		P-Valor
ALP <i>Control n=11</i>	79,89(55,99)	0,18
ALP <i>Osteoporosis n=17</i>	42,38(68,96)	
Ca²⁺ <i>Control n=11</i>	86,61(26,32)	0,03
Ca²⁺ <i>Osteoporosis n=17</i>	58,18(46,84)	
OPG <i>Control n=10</i>	1894,4±1294,74 (68,34%)	0,26
OPG <i>Osteoporosis n=14</i>	2916,52±2572,14 (88,19%)	
RANKL <i>Control n=3</i>	1092,67(746,43)	1,0
RANKL <i>Osteoporosis n=8</i>	1075,69(2025,03)	

Tabla 8. Diferencias según valores del metabolismo óseo entre pacientes sanos y pacientes con osteoporosis/osteopenia.

6.6 Diferencias según densidad entre pacientes con osteoporosis, sin tratar y tratados de la enfermedad.

Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con osteoporosis/osteopenia sin tratar (TEST₁) y tratada (TEST₂) en términos de unidades de densidad evaluada en la zona pre-implantaria y de la tuberosidad. Se aplicó la prueba de Kruskal Wallis ya que la muestra no seguía la normalidad en el caso de la densidad pre-implantaria. Sin embargo, para el análisis de densidad en la zona de la tuberosidad, se aplicó un test de ANOVA por seguir la normalidad (Tabla 9).

TEST ₁ /TEST ₂		P-Valor
Densidad Pre-implantaria Test ₁ n=10	50,75(136,0)	0,49
Densidad Pre-implantaria Test ₂ n=7	73,5(390,5)	
Densidad Tuberosidad Test ₁ n=10	81,55(90,1) 110,49%	0,37
Densidad Tuberosidad Test ₂ n=7	23,57(170,1) 721,66%	

Tabla 9. Diferencias según la densidad entre pacientes con osteoporosis/osteopenia sin y con tratamiento.

6.7 Diferencias según valores del metabolismo óseo entre pacientes con osteoporosis, sin tratar y tratados de la enfermedad.

En relación a los valores del metabolismo analizados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos TEST₁ y TEST₂ en cuanto a la ALP y el RANKL con un p-valor de 0,031 y 0,04 respectivamente.

Sin embargo, no se obtuvieron diferencias entre dichos grupos al evaluar el Ca²⁺ y la OPG. Para el análisis de las variables Ca²⁺, OPG y RANKL se aplicó un test de ANOVA. Para valorar la ALP, se aplicó la prueba de Kruskal Wallis por no seguir la normalidad (Tabla 10).

Relación entre densidad ósea del CBCT y metabolismo óseo.

TEST1 /TEST2		P-Valor
ALP Test ₁ n=10	66,19(59,13)	0,03
ALP Test ₂ n=7	23,17(17,82)	
Ca ²⁺ Test ₁ n=10	47,29±29,10 (61,55%)	0,09
Ca ²⁺ Test ₂ n=7	80,24±46,98 (58,55%)	
OPG Test ₁ n=8	3045,43±2865,65 (94,09%)	0,83
OPG Test ₂ n=6	2744,64±2375,41 (86,54%)	
RANKL Test ₁ n=2	590,12(202,91)	0,04
RANKL Test ₂ n=6	1870,96(2218,31)	

Tabla 10. Diferencias según valores del metabolismo óseo entre pacientes con osteoporosis/osteopenia sin tratar y tratados.

6.8 Análisis comparativo entre el grupo de pacientes sanos y pacientes con osteoporosis sin tratar.

Comparamos todas las variables del grupo CONTROL y del grupo TEST₁. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable densidad medida en la zona pre-implantaria, con mayor densidad en el grupo CONTROL y un p-valor de 0,04 y en la variable del ion calcio, con mayor concentración también en el grupo CONTROL con un p-valor de 0,01.

Para el resto de variables, no se encontraron diferencias entre los dos grupos, CONTROL y TEST₁ (Tabla 11).

CONTROL /TEST ₁		P-Valor
Densidad Pre-implantaria Control n=11	181(247,5)	0,04
Densidad Pre-implantaria Test ₁ n=10	50,75(136,0)	
Densidad Tuberosidad Control n=11	217,77±227,32 (104,38%)	0,09
Densidad Tuberosidad Test ₁ n=10	81,55±90,11 (110,49%)	
ALP Control n=11	79,89(55,99)	0,94
ALP Test ₁ n=10	66,19(59,13)	
Ca ²⁺ Control n=11	82,79±30,68 (37,05%)	0,01
Ca ²⁺ Test ₁ n=10	47,29±29,10 (61,55%)	
OPG Control n=10	1894,4±1294,74 (68,34%)	0,27
OPG Test ₁ n=11	3045,43±2865,65 (94,09%)	
RANKL Control n=3	1134,15±374,94 (33,05%)	0,15
RANKL Test ₁ n=2	590,12±143,47 (24,31%)	

Tabla 11. Análisis comparativo del grupo CONTROL y grupo TEST₁.

6.9 Análisis comparativo entre el grupo de pacientes sanos y pacientes con osteoporosis con tratamiento.

Por último, se comparó el grupo CONTROL con el grupo TEST₂.

Se presentaron diferencias significativas a nivel de la variable “fosfatasa alcalina” con un p-valor de 0,007. Para el resto de variables no hubo diferencias entre los dos grupos. Sin embargo si hubo una tendencia a la diferencia para la variable “ densidad en tuberosidad” (Tabla 12).

Relación entre densidad ósea del CBCT y metabolismo óseo.

CONTROL /TEST ₂		P- Valor
Densidad Pre-implantaria Control n=11	240,95±190,46 79,04%	0,91
Densidad Pre-implantaria Test ₂ n=7	227,5±345,52 151,87%	
Densidad Tuberosidad Control n=11	217,77±227,32 104,38%	0,07
Densidad Tuberosidad Test ₂ n=7	23,57±170,10 721,66%	
ALP Control n=11	79,89(55,99)	0,007
ALP Test ₂ n=7	23,17(17,82)	
Ca²⁺ Control n=11	82,79±30,68 37,05%	0,89
Ca²⁺ Test ₂ n=7	80,24±46,98 58,55%	
OPG Control n=10	1894,4±1294,74 68,34%	0,36
OPG Test ₂ n=6	2744,64±2375,41 86,5471%	
RANKL Control n=3	1134,15±374,94 33,05%	0,33
RANKL Test ₂ n=6	2530,68±2265,15 89,50%	

Tabla 12. Análisis comparativo del grupo CONTROL y grupo TEST₂.

7. DISCUSIÓN

7.1 Densidad ósea.

La densidad ósea ha sido valorada en unidades Hounsfield obtenidas a partir del programa de planificación Lima. Hemos nombrado estas unidades como unidades de densidad ya que las unidades Hounsfield valoran la densidad ósea en la TAC, y no en la CBCT. Los programas ofrecen esta aplicación para poder valorar la densidad obtenida tanto del TAC como del CBCT a partir de los archivos DICOM. En nuestro estudio este factor no es influyente ya que los archivos DICOM tratados con el programa LIMA fueron obtenidos todos de CBCT realizados a las pacientes para dicho estudio.

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, el grupo CONTROL, presenta mayor densidad ósea que el grupo con osteopenia o osteoporosis formado por el grupo TEST₁ y TEST₂ en la zona de la tuberosidad del maxilar. En la zona pre-implantaria del maxilar posterior, sin embargo, no se han observado diferencias. Al comparar los grupos TEST₁ y TEST₂ entre si, tampoco se han podido determinar diferencias de densidad ósea ni en la zona pre-implantaria ni en la tuberosidad. Por el contrario si que se han encontrado diferencias estadísticamente significativas de densidad ósea entre el grupo CONTROL y el grupo TEST₁ con un p-valor de 0.04. Entre el grupo CONTROL y el grupo TEST₂ no hemos encontrado diferencias pero si una tendencia a una mayor densidad en el grupo CONTROL con un p-valor de 0.07. En la zona pre-implantaria del grupo TEST₂ se observa mayor densidad que el grupo TEST₁. Este dato lo atribuimos a que la zona analizada se pudo ver influenciada según la posición de la planificación del implante más próxima a la zona anterior maxilar que en la zona posterior.

Güngör y cols.⁷⁵ describen diferencias entre los grupos en cuestión, sanos y con osteoporosis o osteopenia, con una correlación positiva entre los valores densitométricos de la columna y los valores del CBCT tomados en mandíbula y maxilar. En dicho estudio concluyen que los pacientes con osteoporosis presentan menor densidad ósea en maxilar o mandíbula que los pacientes con osteopenia, y estos, menor densidad que los pacientes sanos.

Estos resultados están en acuerdo con los encontrados en nuestro estudio al analizar la densidad a nivel de tuberosidad, dónde si encontramos diferencias estadísticamente significativas con un p-valor de 0.02, habiendo mayor densidad ósea en tuberosidad en los pacientes del grupo sano que en el grupo con osteoporosis, y habiendo también mayor densidad en el grupo CONTROL que en el grupo TEST₁ a nivel de la zona pre-implantaria del maxilar posterior.

Sin embargo, las diferencias entre grupos publicadas por el estudio citado dependen de la zona y de la presencia de osteoporosis o osteopenia. Así pues cabe decir por ejemplo que no encuentran diferencias en el maxilar entre el grupo con osteopenia y control, o en la zona derecha del maxilar entre pacientes con osteoporosis y osteopenia, entre osteoporosis y control, o entre osteopenia y control.

En nuestro estudio tampoco hemos encontrado unas diferencias claras según la zona o grupo ya que al comparar el grupo control con el grupo con osteoporosis o osteopenia tratada no hemos encontrado diferencias de densidad ósea ni a nivel de la zona pre-implantaria del maxilar posterior, ni a nivel de la tuberosidad.

En acuerdo con las diferencias encontradas entre el grupo control y el grupo con osteoporosis, Merheb y cols¹¹ encuentran en una muestra de 63 pacientes diferencias estadísticamente significativas de densidad ósea en el maxilar evaluada con TC entre pacientes sanos y pacientes con osteoporosis, presentando este último grupo menor densidad ósea. En nuestro trabajo de investigación, aunque se analiza la densidad del maxilar posterior mediante unidades del CBCT como objetivo de estudio entre los diferentes grupos; coincidimos con los resultados del estudio citado encontrando diferencias entre el grupo sano y el grupo con osteoporosis o osteopenia.

Esfahanizadeh y cols⁷³, determinan una correlación positiva entre los datos densitométricos mediante absorciometría de rayos-X dual (DXA) realizados de la zona maxilar y mandibular con los realizados de la zona lumbar y femoral de pacientes sanos, con osteopenia y osteoporosis, concluyendo pues que la

enfermedad tiene efecto no solo en los huesos del esqueleto sino también en maxilar y mandíbula. Los resultados son obtenidos de una muestra de 110 pacientes mujeres distribuidas en cada grupo según ausencia de la enfermedad, con osteopenia o con osteoporosis aumentando la media de edad de cada grupo, con pacientes de edad mas avanzada en el grupo con osteoporosis.

Cabe decir que en nuestro estudio, no se trabajó determinando los tres grupos control, osteopenia y osteoporosis sino que las pacientes con algún grado de osteopenia o osteoporosis se incluyeron dentro del mismo grupo “osteoporosis” comparando este con el grupo control libre de la enfermedad. Este factor ha condicionado la media de edad del grupo con pacientes más jóvenes y con un grado menor de osteoporosis y pacientes de edad mucho mas avanzada con un mayor grado de osteoporosis. De igual manera pensamos que ha podido influir en no encontrar diferencias de densidad ósea entre los dos grupos de estudio “osteoporosis sin tratamiento” y “osteoporosis tratada” ni en la zona de la tuberosidad ni en la zona pre-implantaria del maxilar posterior.

Al comparar el grupo CONTROL con el grupo TEST₂, en valores de densidad ósea, no encontramos diferencias entre ambos grupos. Podemos pensar que estos resultados son lógicos ya que el grupo TEST₂ es el grupo con osteoporosis o osteopenia tratada con bifosfonatos. Sin embargo, Barnngkei y cols ⁹⁷ en su estudio realizado con una muestra de 38 pacientes mujeres con osteoporosis determinada mediante absorciometría de rayos-X de energía dual (DEXA) fueron examinadas con CBCT a nivel de maxilares, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con osteoporosis y el grupo sin osteoporosis, concluyendo que la osteoporosis no tenia influencia en la densidad del hueso trabecular de la mandíbula y maxilar examinado mediante CBCT.

Aunque en nuestro estudio y en los citados no se evalúa ni la reabsorción ósea, ni la supervivencia de implantes, los resultados siguen la línea de algunos

estudios en que si evalúan la influencia de la enfermedad en los maxilares en términos de reabsorción ósea, pérdida de dientes o de implantes no encontrando relación de dichos factores con la osteoporosis.

Slagter y cols⁹⁸ realizan una revisión sistemática para evaluar la influencia de la osteoporosis tanto en la reabsorción de los maxilares, la densidad de los mismos como en la supervivencia de los implantes, no encontrando diferencias. Temmerman y cols⁹⁹ en el 2016 publican los resultados del estudio clínico controlado, no randomizado, multicéntrico en el que evalúan la supervivencia de los implantes colocados en un grupo control sin enfermedad sistémica y un grupo estudio con osteoporosis o osteopenia no encontrando diferencias entre ambos grupos de estudio. Ozola y cols¹⁰⁰ no comparan la densidad ósea entre grupos pero si evalúan como afecta la osteoporosis en el grado de reabsorción comparando los grupos control, osteopenia, y osteoporosis, no encontrando tampoco diferencias.

Del mismo modo, la enfermedad tampoco es influyente en la pérdida dental maxilar o mandibular, no existiendo diferencias entre grupos ni ninguna relación entre los datos densitométricos y el número de dientes ausentes según Slaidina y cols¹⁰¹.

Al analizar dentro del grupo CONTROL (pacientes sanos) y dentro de la agrupación del grupo TEST₁/TEST₂ (pacientes con osteoporosis) las variables de densidad y las variables del metabolismo óseo, vemos que no existe relación entre ellas, a excepción de la variable RANKL y unidad de densidad tomada en tuberosidad del grupo CONTROL. Según este dato a mayor densidad en la zona de la tuberosidad, se presenta también mayor concentración de RANKL. Sin embargo, nos encontramos frente a un tamaño de muestra para esta variable pequeña debido a que no se pudieron detectar las concentraciones de cada muestra, bien porque se degradó la proteína durante el procedimiento o bien porque la concentración presente en la muestra salía del rango de detección de la ELISA.

7.2 Marcadores bioquímicos

En valores del metabolismo óseo, el grupo CONTROL presenta mayor concentración de ion Calcio en comparación a la agrupación del grupo TEST₁ y TEST₂, es decir al grupo de pacientes con osteoporosis. También presenta una mayor concentración en comparación con el grupo de pacientes con osteoporosis sin tratamiento. Sin embargo no hubieron diferencias al compararlo con el grupo de pacientes con osteoporosis bajo tratamiento.

Estos datos son coherentes con los encontrados al analizar la densidad ósea mediante el CBCT, donde según los datos obtenidos, el grupo CONTROL presenta mayor densidad que el grupo con osteoporosis TEST₁-TEST₂ y que el grupo con osteoporosis sin tratamiento.

La concentración de ALP fue mayor en el grupo CONTROL y TEST₁ que el TEST₂ siendo indicativo de mayor actividad osteoblástica. Los valores mas elevados en el grupo TEST₁ que en el grupo TEST₂ (en tratamiento para la osteoporosis) puede deberse a un grado mayor de osteoporosis en el grupo tratado. Diversos factores pueden influenciar en los niveles de concentración de los diferentes marcadores de remodelado óseo. No sólo afecta el procesado y almacenamiento de la muestra recogida y el tiempo antes de su congelación, sino que además factores como el estacional, el momento del día o incluso mes en que se recoge la muestra, o la dieta y el ejercicio físico del individuo pueden producir variabilidad en los resultados de cada individuo y entre individuos. La media de edad en el grupo TEST₁ fue de 62 años, en el grupo TEST₂ de 67 con una paciente de 90 años dando una concentración de ALP ósea baja (19,6 mg/L). Los resultados de concentraciones de ALP ósea de nuestro estudio han podido estar influenciados por diferentes factores como el factor estacional, edad o dieta a pesar de controlar el factor género incluyendo solo pacientes mujeres en el estudio.

El estudio realizado por Eghbali-Fatourechi y cols¹⁰² analizan el RANKL y OPG en sérum, en un total de 36 pacientes, 12 pacientes premenopáusicas, 12 postmenopáusicas sin tratamiento y 12 postmenopáusicas con terapia hormonal sustitutiva, no encuentran diferencias entre grupos de dichos valores del metabolismo óseo. En nuestro estudio, aunque las pacientes del grupo TEST₂ se trataban con bifosfonatos, los resultados obtenidos según OPG y RANKL están en concordancia con el estudio citado, no encontrando tampoco diferencias en los valores de OPG y RANKL estudiados en hueso homogeneizado, entre el grupo de pacientes sanos, pacientes con osteoporosis sin tratamiento y osteoporosis con tratamiento con bifosfonatos.

Sin embargo, en el 2011 Gurban y Mederle¹⁰³, estudian la concentración de OPG, RANKL en los grupos control, pacientes con menopausia y con osteoporosis con 15 años de privación estrogénica, y de más de 15 años de privación estrogénica encontrando, diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con un total de 9 pacientes estudiados.

Moschen y cols¹⁰⁴ en el 2004, determinan la activación del complejo sRANKL/OPG y su relación con la densidad ósea en pacientes con enfermedad hepática inflamatoria. Según los autores, hay una mayor concentración de OPG plasmática relacionada con una disminución de la densidad ósea femoral y lumbar. Aunque no encuentran correlación entre los niveles de sRANKL plasmático y la densidad ósea, cabe decir que encuentran menor concentración de sRANKL en el grupo de pacientes que están bajo tratamiento para la enfermedad hepática inflamatoria, dicho grupo presenta menor densidad ósea.

Dobnig y cols¹⁰⁵ en el 2006, realizan un estudio prospectivo randomizado controlado con un grupo de pacientes tratados para la osteoporosis con bifosfonatos en combinación con la administración de calcio/vitamina D; comparándolo con pacientes tratados para la osteoporosis con sólo la administración de calcio/vitamina D. Analizan los cambios de concentraciones séricas de OPG y RANKL y su relación con los cambios de valores densitométricos del cuello del fémur y trocánter. Determinan mayores valores

de concentración sérica de OPG en el grupo tratado con bifosfonatos, como los resultados encontrados en nuestro estudio, además de calcio/vitamina D, con correlación positiva a cambios de densidad ósea en el cuello del fémur. Para los valores séricos de RANKL no obtuvieron diferencias después del seguimiento a 12 meses, como tampoco hubo correlación de los valores de OPG y densidad ósea dentro del grupo control.

Eslami y cols¹⁰⁶ encuentran que la administración a pacientes con osteoporosis de bifosfonatos, como el alendronato, está asociado a una reducción pro-osteoclastogénica RANKL, y un aumento anti-osteoclastogénico OPG en la médula ósea. Este estudio está realizado en 11 pacientes postmenopáusicas que reciben tratamiento con bifosfonatos, y un grupo control de 12 pacientes que nunca han recibido tratamiento con los mismos.

Peris y cols¹⁰⁷ describen una reducción de la concentración de OPG y RANKL en los pacientes que han recibido tratamiento con risendronato respecto a los que han recibido la administración de placebo, sin embargo, no describen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con risendronato y el grupo tratado con placebo de los valores OPG y RANKL. Pero si encuentran diferencias entre los dos grupos al analizar la capacidad osteogénica de las células progenitoras endoteliales, con una disminución de dichas células en los pacientes tratados con bifosfonatos. Cabe resaltar que el estudio estuvo realizado a doble ciego en un grupo de pacientes postmenopáusicas sanas.

En nuestro estudio, al comparar los dos grupos con osteoporosis/osteopenia tratada y sin tratar, no encontramos diferencias entre grupos en cuanto a OPG, sin embargo, si hay una mayor concentración de RANKL en el grupo con osteoporosis tratada con bifosfonatos. El hecho que no hayamos encontrado diferencias en cuanto a valores de RANKL entre los grupos CONTROL y OSTEOPOROSIS pensamos que puede ser debido a la muestra pequeña debido a que hubieron muestras que no se pudo determinar la concentración de RANKL. Vemos que el grupo de pacientes tratadas con bifosfonatos presentan una media de edad mayor al grupo de pacientes con osteoporosis no

tratadas. También podemos constatar que el grado de baja densidad que presentan a nivel de fémur y lumbar es mucho mayor en el grupo tratado. Pensamos que estos factores han podido ser influyentes en nuestros resultados.

A pesar de no encontrar diferencias entre los grupos CONTROL vs TEST₁ (pacientes con osteopenia o osteoporosis no tratada) , el grupo CONTROL presenta mayor concentración de RANKL. De igual forma el grupo con osteoporosis o osteopenia tratada también presentan mayor concentración de RANKL aunque no estadísticamente significativa.

7.3 Implicaciones clínicas

Después de los resultados obtenidos en nuestro estudio y de los publicados en la literatura, la osteoporosis no representa una contraindicación para la colocación de implantes. Si bien los pacientes sanos presentan mayores valores de densidad ósea maxilar, en el grupo de pacientes con osteoporosis estaría indicado una técnica de infrafresado para lograr una estabilidad primaria de los implantes y una mayor condensación del hueso perimplantario. Las diferencias encontradas según los grupos en cuanto unidades de densidad ósea medida en el CBCT, muestran menor calidad ósea en los pacientes con osteoporosis, dato a tener en cuenta en el momento de diagnóstico y planificación de un tratamiento implanto-protésico, valorando la localización implantaria.

En relación a una posible analítica pre-quirúrgica para valorar marcadores del metabolismo óseo como el RANKL o la OPG, podemos concluir que su uso no está indicado por no haber diferencias significativas entre los grupos valorados. El análisis de estos marcadores necesita un histórico para cada paciente ya que es muy variable en el paciente en si, como entre pacientes, no pudiéndose pues generalizar marcando una pauta según el grado de concentración de RANKL o OPG.

7.4 Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio independiente, sin financiación, hecho que ha limitado la muestra. Del mismo modo, al ser un estudio clínico, la selección de los casos que reunieran las condiciones para entrar en los grupos de estudio ha supuesto que dicha inclusión haya sido lenta, retrasando el análisis de las muestras. Algunas muestras se recogieron durante la segunda mitad del día mientras que otras se tomaron durante las mañanas, este factor no se pudo controlar por la dificultad del flujo de pacientes candidatos al estudio.

De algunas muestras no se pudo detectar el RANKL y OPG. Este factor lo atribuimos al rango de detección de los kits ELISA.

8. CONCLUSIONES

Considerando lo expuesto en el trabajo de investigación realizado, concluimos que:

1. No hay relación entre los indicadores del metabolismo óseo y la densidad ósea del maxilar determinada a partir del CBCT en pacientes sin osteoporosis.
2. No existe correlación entre los indicadores del metabolismo óseo y la densidad ósea del maxilar determinada a partir del análisis del CBCT en pacientes con osteoporosis.
3. Los pacientes con osteoporosis presentan una densidad ósea maxilar significativamente más baja a nivel de la tuberosidad que el grupo de pacientes sin osteoporosis y una marcada tendencia a menor densidad en la zona perimplantaria analizada.
4. Los pacientes sin osteoporosis presentan mayor concentración del ión calcio en hueso que el grupo con osteoporosis, sin embargo, no se presentan diferencias entre grupos del resto de factores del metabolismo óseo analizados en el estudio.
5. No se han encontrado diferencias de densidad ósea en las zonas analizadas según CBCT entre el grupo de pacientes con osteoporosis sin tratamiento y con tratamiento.
6. Los pacientes con osteoporosis con tratamiento presentaron mayor concentración de RANKL y menor concentración de ALP que el grupo con osteoporosis sin tratamiento. No hubieron diferencias según el resto de valores entre ambos grupos.
7. El grupo control presenta mayor densidad en el maxilar y mayor concentración del ion calcio que el grupo con osteoporosis/osteopenia sin tratamiento.

Relación entre densidad ósea del CBCT y metabolismo óseo.

8. El grupo control presenta mayor concentración de ALP que el grupo con osteoporosis/osteopenia con tratamiento. No se encuentran diferencias entre grupos del resto de valores analizados.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1 Jemt T, Lekholm U, Adell R. Osseointegrated implant in the treatment of partially edentulous patients: A preliminary study of 876 consecutively placed fixtures. *Int J Oral Maxillofac Implants.*1989;(4): 211-7.

2 Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of Osseointegrated oral implants. I. Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci.*1998;106:721-64.

3 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;16:62-7.

4 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;19:670-76.

5 Alsaadi G, Quirynen M, Michiles K, Teughels W, Komárek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of failures up to abutment connection with modified surface oral implants. *J Clin Periodontol.* 2008;35:51-7.

6 de Souza JG, Neto AR, Filho GS, Dalago HR, de Souza Júnior JM, Bianchini MA. Impact of local and systemic factors on additional peri-implant bone loss. *Quintessence Int.* 2013;44:415-24.

7 Friberg B. Treatment with dental implants in patients with severe osteoporosis: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.*1994;14:348-53.

8 Holahan CM, Koka S, Kennel KA, Weaver AL, Assad DA, Regennitter FJ, Kademani D. Effect of osteoporotic status on the survival of titanium dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23:905-10.

9 Amorim MA, Takayama L, Jorgetti V, Pereira RM. Comparative study of axial and femoral bone mineral density and parameters of mandibular bone quality in patients receiving dental implants. *Osteoporos Int.* 2007;18:703-9.

10 Giro G, Chambrone L, Goldstein A, Rodrigues JA, Zenóbio E, Feres M, Figueiredo LC, Cassoni A, Shibli JA. Impact of osteoporosis in dental implants: A systematic review. *World J Orthop.* 2015;6(2):311-5.

11 Merheb J, Temmerman A, Coucke W, Rasmusson L, Kübler A, Thor A, Quirynen M. Relation between Spongy Bone Density in the Maxilla and Skeletal Bone Density. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015;17(6):1180-7.

12 Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz, A. *Histología y embriología bucodental.* Madrid: Médica Panamericana.1999.

13 Carey JJ, Licata AA, Delaney MF. Biochemical markers of bone turnover. *Clinic Rev Bone Miner Metab.* 2006;4:197-212.

14 Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Clinical Review: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/ osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4514-21.

15 Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1143:123-50.

16 Bandeira F, Costa AG, Filho MAS, Pimentel L, Lima L, Bilezikian JP. Bone markers and osteoporosis therapy. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58:504-13.

17 Vázquez Gámez MA, Montoya García MJ, Gómez de Tejada Romero MJ, Moruno García R, Carrillo Vico A, Guerrero Montávez JM, Pérez Cano R. Serum osteoprotegerin levels in healthy and osteoporotic women. *REEMO.* 2003;12,3:63-7.

- 18 Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. Clin Biochem Rev 2005;26:97–122.
- 19 Roberts EW, Turley PK, Brezniak N, et al. Bone Physiology and metabolism. J Calif Dent Assoc.1987;15:54-61.
- 20 Garretto LP, Chen J, Parr JA, et al. Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium Implants: a histomorphometric comparison in four species including human. Implant Dent.1995;4:235-43.
- 21 Lavelle CLB. Biomechanical considerations of prosthodontic Therapy: the urgency of research into alveolar bone responses. Int J Oral Maxillofac Implants.1993;8:179-84.
- 22 Lagravère MO, Carey J, Ben-zvi M, Packota GV, Major PW. Effect of object location on the density measurement and Hounsfield conversion in a NewTom 3G cone beam computed tomography unit. Dentomaxillofacial Radiology. 2008;37:305-8.
- 23 Linkow LI, Chercheve R. Theories and techniques of oral implantology.1970; vol1, St. Louis, Mosby.
- 24 Lekholm U & Zarb G. A. Patient selection and preparation. In: Brånemark, P. I., Zarb, gA. & Albrektsson, T. (eds). Tissue Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry. 1985; pp. 19-209. Chicago: Quintessence Publishing Company.
- 25 Misch CE: Bone character: second vital implant criterion. Dent Today.1988;7(5): 39-40.
- 26 Misch, C.E: Divisions of available bone in implant dentistry. Int J Oral Implantol.1990; a(7):17-21.
- 27 Trisi P & Rao W. Bone classification: clinical-histomorphometric comparison. Clin Oral Implants Res. 1999;(10):1-7.

28 Turkyilmaz I, Tumer C, Ozbek EN, Tözüm TF. Relations between the bone density values from computerized tomography, and implant stability parameters: a clinical study of 230 regular platform implants. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(8):716-22.

29 Jaffin R. & Berman C. The excessive loss of Brånemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis. *J Periodontol.*1991;62:2-4.

30 Engquist B, Bergendal T, Kallus T & Linden U. A retrospective multicenter evaluation of osseointegrated implants supporting over-dentures. *Int J Oral Maxillofac Implants.*1988;3:129-34.

31 Friberg B, Jemt L & Lekholm U. Early failures in 4,641 consecutively placed Brånemark dental implants: a study from stage I surgery to the connection of completed prostheses. *Int J Oral Maxillofac Implants.*1991;6:142-46.

32 Blomqvist JE, Alberius P, Isaksson S, Linde A, Hansson BG. Factors in implant integration failure after bone grafting: an osteometric and endocrinologic matched analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.*1996;25:63-8.

33 Hyo-Sang Park, Youn-Ju Lee, Seong.Hwa Jeaong, and Tae-Geon kwon. Density of the alveolar and basal bones of the maxilla and the mandible. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;133:30-7.

34 Celenk C, Celenk P. Evaluation by quantitative magnetic resonance imaging of trabecular bone quality in the dentate and edentulous mandible. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19:15-8.

35 Nkenke E, Hahn M, Weinzierl K, Radespiel- Tröger M, Neukam FW, Engelke K. Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(5): 601-9.

- 36 Fanuscu MI, Chang TL, Akça K. Effect of surgical techniques on primary implant stability and peri-implant bone. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(12):2487-91.
- 37 Jager A, Radlanski R.J, Taufall D, Klein C, Steinhofel N & Doler W. Quantitative determination of alveolar bone density using digital image analysis of microradiographs. *Anat Anz.* 1990;(170):171-9.
- 38 Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). *Br J Radiol.* 1973;46:1016-22.
- 39 Genant HK: Quantitative computed tomography: update. *Calcif Tissue Int.*1987;41:179-86.
- 40 Shahlaie M, Gantes B, Schulz E, et al. Bone density assessments of dental implant sites: quantitative computed tomography. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:224-31.
- 41 Hounsfield, G.N. Nobel Award address. *Computed medical imaging. Medical Physiology.* 1980;(7):283-90.
- 42 Misch CE, Kircos LT: *Diagnostic imaging and techniques.* Misch CE, editor, *Contemporary implant dentistry*, ed 2, St Louis: 1999, Mosby,pp 73-87.
- 43 Norton M, Gamble C. Bone classification: an objective scale of bone density using the computerized tomography scan. *Clin Oral Implants Res.* 2001;(12):79-84.
- 44 Homolka P, Beer A, Birkfellner W, Gahleitner A, Nowotny R, Bergmann H. Local calibrated bone mineral density in the mandible presented using a color coding scheme. *Medical Engineering & Physics.* 2001;23:673-7.
- 45 Mozzo P, Procacci C, Tacconi A, Martini PT and Andreis IA. A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: preliminary results. *Eur Radiol.* 1998;8:1558-64.

46 De Vos W, Casselman J, Swennen GRJ. Cone-beam computerized tomography (CBCT) imaging of the oral and maxillofacial region: A systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38:609-25.

47 Lund H, Gröndahl K, Gröndahl H-G. Accuracy and precision of linear measurements in cone beam computed tomography AccuitomoH tomograms obtained with different reconstruction techniques. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009;38:379-86.

48 Schöndube H, Stierstorfer K, Noo F. Accurate helical cone-beam CT reconstruction with redundant data. *Phys Med Biol.* 2009;54:4625-44.

49 Hua Y, Nackaerts O, Duyck J, Maes F, Jacobs R. Bone quality assessment based on cone beam computed tomography imaging. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20:767-71.

50 Aranyarachkul P, Caruso J, Gantes B, Schulz E, Riggs M, Dus I et al. Bone density assessments of dental implant sites: 2. Quantitative cone-beam computerized tomography. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20:416-24.

51 Lee S, Gantes B, Riggs M, Crigger M. Bone density assessments of dental implant sites: 3. Bone quality evaluation during osteotomy and implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22:208-12.

52 Song YD, Jun SH, Kwon JJ. Correlation between bone quality evaluated by cone-beam computerized tomography and implant primary stability. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24:59-64.

53 Hatton J, McCurdy B, Greer P. Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol.* 2009;54:329-46.

54 Katsumata A, Hirukawa A, Okumura S, Naitoh M, Fujishita M, Aiji E et al. Relationship between density variability and imaging volume size in cone-beam

computerized tomographic scanning of the maxillofacial region: an in vitro study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107:420-5.

55 Devlin H, Horner K, and Ledgerton D. A comparison of maxillary and mandibular bone mineral densities. *J Prosthet Dent.* 1998;79:323-7.

56 Lindh C, Obrant K, and Petersson A. Maxillary bone mineral density and its relationship to the bone mineral density of the lumbar spine and hip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98:102-9.

57 Koppány F, Joób-Fancsaly A, Szabo G. Possible methods for evaluating bone density in the maxillofacial region. *Fogorv Sz.* 2007;100;2:77-81.

58 Nackaerts O, Jacobs R, Devlin H, Pavitt S, Bleyen E, Yan B, Borghs H, Lindh C, Karayianni K, van der Stelt P, Marjanovic E, Adams JE, Horner K. Osteoporosis detection using intraoral densitometry. *Dentomaxillofac Radiol.* 2008;37(5):282-7.

59 Becker W, Hujuel P.P, Becker B.F & Willing-ham H. Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *J Periodontol.* 2000;71:625-31.

60 Hans D, Fuerst T. & Uffmann M. Bone density and quality measurement using ultrasound. *Curr Opin Rheumatol.* 1996;(8):370-5.

61 Levis S, Aitman R: Bone Densitometry: Clinical Considerations. *Arthr Rheum.* 1998;41:577-82.

62 Lips P. Non-invasive densitometry. *Acta Astronaut.* 1992;27:83-7.

63 Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: example employing nuclear magnetic resonance, *Nature.* 1973;242:190.

64 Gray C.F, Redpath T.W & Smith F.W. Pre-surgical dental implant assessment by magnetic resonance imaging. *J Oral Implantol.* 1996;22:147-53.

65 Kerschan-Schindl K, Thalmann M, Sodeck GH, Skenderi K, Matalas AL, Grampp S, et al. A 246-km continuous running race causes significant changes in bone metabolism. *Bone*. 2009;45:1079-83.

66 Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med*. 2005;353:595-603.

67 Díaz Curriel y cols. Díaz Curriel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin*. 2001;116:86-8.

68 Grampp S, Jergas M, Lang P, Steiner E, Fuerst T, Glüer CC, et al. Quantitative CT assessment of the lumbar spine and radius in patients with osteoporosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167:133-40.

69 Genant HK et al. Qualitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med*. 1982;97:699-705.

70 Lang T, Augat P, Majumdar S, Ouyang X, Genant HK. Non-invasive assessment of bone density and structure using computed tomography and magnetic resonance. *Bone*. 1998;22:149-53.

71 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series, No. 843).

72 Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST et al. Non invasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res*. 1996;11:707-30.

73 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Late, Jonsson B. Ten years probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12:989-95.

74 Esfahanizadeh N, Davaie S, Rokn AR, Daneshparvar HR, Bayat N, Khondi N, Ajvadi S, Ghandi M. Correlation between bone mineral density of jaws and skeletal sites in an Iranian population using dual X-ray energy absorptiometry. *Dent Res J (Isfahan)*. 2013;10(4):460-6.

75 On SW, Kim HJ, Kim J, Choi JW, Jung YW, Song SI. Effect of Osteoporosis on Bone Density of Orthognathic Osteotomy Sites in Maxillofacial Region. *J Craniofac Surg*. 2016;27(7):e678-e683.

76 Güngör E, Yildirim D, Çevik R. Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Oral Sci*. 2016;58(2):185-94.

77 Giro G, Chambrone L, Goldstein A, Rodrigues JA, Zenóbio E, Feres M, Figueiredo LC, Cassoni A, Shibli JA. Impact of osteoporosis in dental implants: A systematic review. *World J Orthop*. 2015;18;6(2):311-5.

78 Chen H, Liu N, Xu X, Qu X, Lu E. Smoking, radiotherapy, diabetes and osteoporosis as risk factors for dental implant failure: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 5;8(8):e71955.

79 Singhal S, Chand P, Singh BP, Singh SV, Rao J, Shankar R, Kumar S. The effect of osteoporosis on residual ridge resorption and masticatory performance in denture wearers. *Gerodontology*. 2012;29(2):e1059-66.

80 Flanagan AM, Chamber TJ. Dichloromethylenebisphosphonate inhibits bone resorption through injury to osteoclasts that resorb C12MBP coated bone. *Mone Miner*. 1989;6:33-43.

81 Sato M, Grasser W, Endo N. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclasts ultrastructure. *J Clin Invest*. 1991;88:2.095-105.

82 Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, Udagawa N, Tanaka S, Nakamura I. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts:

tiludrinate preferential effects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone*. 1995;17:137-44.

83 Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2010;21:1657-80.

84 Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC, Sellmeyer DE, Kelsey JL. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care*. 2004;27:1547-53.

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

86 Kumar V, Pass B, Guttenberg SA, Ludlow J, Emery RW, Tyndall DA et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *J Am Dent Assoc*. 2007;138:602-9.

87 Ruggiero S, Mebrotra B, Rosenberg T, Engroff S. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:527-34.

88 Jeffcoat M. Safety of oral biphosphonates controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21:349-53.

89 Marx R, Cillo J, Ulloa J. Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:2397-410.

90 Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors,

recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-75.

91 Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates Are Associated With Increased Risk for Jaw Surgery in Medical Claims Data: Is it Osteonecrosis?. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:917-23.

92 Grant B, Amenedo Ch, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66:223-30.

93 Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREE-DOM extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4483-92.

94 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361(19):1914.

95 Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, Malouf J, Bone HG, Reginster JY, Singer A, Wang C, Wagman RB, Cummings SR. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Aug;101(8):3163-70.

96 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.

97 Barnkgel I, Al Haffar I, Shaarani E, Khattab R, Mashlah A. Assessment of jawbone trabecular bone structure amongst osteoporotic women by cone-beam computed tomography: the OSTEOSYR project. *J Investig Clin Dent*. 2016 Nov;7(4):332-40.

98 Slagter KW, Raghoobar GM, Vissink A, Osteoporosis and Edentulous Jaws. *Int J Prosthodont* 2008;21:19–26.

99 Temmerman A, Rasmusson L, Kübler A, Thor A, Quirynen M. An open, prospective, non-randomized, controlled, multicentre study to evaluate the clinical outcome of implant treatment in women over 60 years of age with osteoporosis/osteopenia: 1-year results. *Clin Oral Implants Res*. 2017 Jan;28(1):95-102.

100 Ozola B1, Slaidina A, Laurina L, Soboleva U, Lejnieks A. The influence of bone mineral density and body mass index on resorption of edentulous jaws. *Stomatologija*. 2011;13(1):19-24.

101 Slaidina A, Soboleva U, Daukste I, Zvaigzne A, Lejnieks A. Postmenopausal osteoporosis and tooth loss. *Stomatologija*. 2011;13(3):92-5.

102 Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*. 2003.111:1221–30.

103 Gurban CV, Mederle O. The OPG/RANKL system and zinc ions are promoters of bone remodeling by osteoblast proliferation in postmenopausal osteoporosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2011; 52:1113-9.

104 Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P, Wolf AM, Tilg H. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut*. 2005;54:479-87.

105 Dobnig H, Hofbauer LC, Viereck V, Obermayer-Pietsch B, Fahrleitner-Pammer A. Changes in the RANK ligand/osteoprotegerin system are correlated

to changes in bone mineral density in bisphosphonate-treated osteoporotic patients. *Osteoporos Int.* 2006;17(5):693-703.

106 Eslami B, Zhou S, Van Eekeren I, LeBoff MS, Glowacki J. Reduced osteoclastogenesis and RANKL expression in marrow from women taking alendronate. *Calcif Tissue Int.* 2011 Apr;88(4):272-80.

107 Peris P, Atkinson EJ, Gössl M, Kane TL, McCready LK, Lerman A, Khosla S, McGregor UI. Effects of bisphosphonate treatment on circulating osteogenic endothelial progenitor cells in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc.* 2013 Jan;88(1):46-55.

10. ANEXOS

10.1 Carta de aprobación del proyecto de tesis



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Comisión científica

La comisión de doctorado del Departamento de Odontología de la Universitat Internacional de Catalunya, CERTIFICA que

El presente proyecto de Tesis Doctoral titulado: "**Estudio comparativo entre la densidad radiológica mediante TC de haz cónico y el metabolismo óseo de los maxilares en pacientes con y sin osteoporosis diagnosticada mediante densitometría**", cuyo director es el Dr. Federico Hernández-Alfaro y cuyo investigador principal es el doctorando **Núria Farré Pagès**

ha sido evaluado satisfactoriamente y es apto para entrar en el programa de doctorado.

Firmado en Sant Cugat del Vallès, a 30 de Marzo de 2011

Universitat Internacional
de Catalunya
Facultat d'Odontologia

Dr Lluís Giner Tarrida
Director de la comisión de doctorado de Odontología

Título:	Estudio comparativo entre la densidad radiológica mediante TC de haz cónico y el metabolismo óseo de los maxilares en pacientes con y sin osteoporosis diagnosticada mediante densitometría
Investigador principal:	Núria Farré Pagès
Director de la tesis:	Dr. Federico Hernández-Alfaro
Número de estudio:	CIR-ECL-2011-02-NF

10.2 Carta de aprobació del CEIC

 **CEIC** Comitè Ètic
d'Investigació Clínica
Clínica Universitària d'Odontologia
Universitat Internacional de Catalunya

CARTA APROVACIÓ ESTUDI PEL CEIC

Número de l'estudi: CIR-ECL-2011-02-NF
Versió del protocol: 1.1
Data de la versió: 16/05/2011
Títol: "Estudio comparativo entre la densidad radiológica mediante TC de haz cónico y el metabolismo óseo de los maxilares en pacientes con y sin osteoporosis diagnosticada mediante densitometría"

Sant Cugat del Vallès, 10 de juny de 2011

Dr. Federico Hernández Alfaro

Referència: "Estudio comparativo entre la densidad radiológica mediante TC de haz cónico y el metabolismo óseo de los maxilares en pacientes con y sin osteoporosis diagnosticada mediante densitometría"

Benvolgut Doctor,

Els membres del CEIC de la Clínica Universitària d'Odontologia, els hi agraeixen l'aportació científica en el camp de la investigació i la presentació del Protocol en aquest Comitè per a la seva avaluació.

Valorades les noves aportacions realitzades a l'estudi, sol·licitades pel nostre CEIC, el passat dia 06 de juny de 2011, li comuniquem que el dictamen final ha sigut FAVORABLE.

Quedem a la seva disposició per a qualsevol dubte o aclaració al respecte.

Atentament,


Sra. Imma Puga
Presidenta CEIC

1

10.3 Documento de información al paciente

CEIC Comitè Ètic
d'Investigació Clínica
Clínica Universitària d'Odontologia
Universitat Internacional de Catalunya

6. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARTICIPANTE DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Número del protocolo de investigación: CIR-ECL-2011-02-NF

Versión del protocolo: 1.1

Fecha de la versión del protocolo: 16 de mayo de 2011

Fecha de la presentación del protocolo: 20 de febrero del 2013

Título del estudio: Estudio comparativo entre la densidad radiológica mediante TC de haz cónico y el metabolismo óseo de los maxilares en pacientes con y sin osteoporosis diagnosticada mediante densitometría.

Investigador/a principal: Dr. Federico Hernández-Alfaro

Investigador/a secundario/a (alumno/a): Núria Farré Pagès

Tutor/a / Monitor/a: Dr. Maher Alatari Abou-Asi

Departamento: Patología Médico-Quirúrgica bucal y implantología.

Línea de investigación: Patología medicoquirúrgica y implantología oral.

Título de la investigación: Estudio comparativo entre la densidad radiológica mediante TC de haz cónico y el metabolismo óseo de los maxilares en pacientes con y sin osteoporosis diagnosticada mediante densitometría.

Se ha solicitado su participación en un estudio de investigación. Antes de decidir si desea participar, es importante que comprenda los motivos por los que se lleva a cabo la investigación: cómo se va a utilizar su información, en qué consistirá el estudio y los posibles beneficios, riesgos y molestias que pueda conllevar.

En el caso de que participe en algún otro estudio, lo deberá de comunicar al responsable para valorar si puede participar en éste. Un paciente, sólo puede participar en un estudio clínico.

¿CUÁLES SON LOS ANTECEDENTES Y EL OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO?

Para valorar el estado de los huesos antes de la colocación de implantes dentales es necesario la realización de una tomografía computerizada de haz cónico (prueba radiológica complementaria, como una radiografía en dos dimensiones). Con esta prueba podemos medir la densidad del hueso. Medir la densidad del hueso es importante para poder predecir el resultado del tratamiento con implantes dentales. La densidad puede ser muy diferente en un paciente sin enfermedades óseas o un paciente que si tiene alteraciones óseas (por ejemplo: la osteoporosis), y consecuentemente el resultado del tratamiento con implantes dentales.

Además de medir la densidad con la realización de una tomografía computerizada, podemos analizar el estado de formación y destrucción ósea mediante análisis de pequeñas muestras de hueso que se obtienen con el mismo instrumental para realizar el labrado del lecho para colocar el implante dental.

Para poder detectar la presencia de osteoporosis en usted es necesario realizar una prueba no invasiva (no agresiva) como una densitometría ósea. Esta prueba se realizará en las instalaciones Capio Hospital General de Catalunya. El investigador secundario (Nuria Farré) le coordinará la visita y le acompañará a la misma desde la Clínica Odontológica Universitaria. Esta prueba para el diagnóstico de osteoporosis se le realizará sin coste económico para usted. Estos datos se complementarán con un análisis de sangre para valorar parámetros que indican el estado de formación y destrucción ósea. Para ello será necesario hacerle una extracción de muestra sanguínea. Esta extracción y analítica se realizará sin coste para usted.

Con todo ello se quiere analizar qué validez tienen las unidades de densidad ósea que ofrece la primera prueba mencionada, TC de haz cónico y ver si tienen relación con la destrucción y formación de hueso.

¿TENGO OBLIGACIÓN DE PARTICIPAR?

La decisión sobre participar o no en la investigación le corresponde a usted. En el caso de no querer participar o bien querer abandonar, la calidad de la asistencia que recibirá, no quedará afectada y se seguirán los protocolos médicos habituales de cada departamento. Si decide participar, se le entregará el formulario de consentimiento informado para que lo firme.

Asimismo, el Dr. Hernández-Alfaro que se encarga de dirigir el estudio (Estudio comparativo entre la densidad radiológica mediante TC de haz cónico y el metabolismo óseo de los maxilares en pacientes con y sin osteoporosis diagnosticada mediante densitometría.) podrá valorar que su participación ya no le puede reportar ningún tipo de beneficio y se optará por retirarle de este. En caso de no seguir las instrucciones del doctor/a del estudio, ó por cualquier otro motivo justificado, se dará por concluida su participación sin la necesidad de su consentimiento.

Finalmente, una vez haya concluido su participación, deberá de seguir los procedimientos indicados por el Dr. Hernández-Alfaro para garantizar su seguridad.

¿QUÉ PASARÁ SI ACEPTO PARTICIPAR?

Se realizará un estudio de su caso bajo el protocolo establecido por los departamentos de Prótesis y Cirugía para llevar a cabo su tratamiento igual que cualquier otro paciente que no participe en el estudio. Si participa en el estudio se realizará un estudio densitométrico, y un estudio del metabolismo óseo.

En caso de considerarlo necesario, el Dr. Hernández-Alfaro programaría visitas adicionales.

Visitas estimadas:

Visita 1:

Consentimiento informado

1. cumplimentar historia clínica.
2. exploración dental, periodontal y de mucosa oral.
3. exploración radiológica

ORTOPANTO.
SERIADA PERIAPICAL COMPLETA en caso de paciente con enfermedad periodontal.

4. toma de registros:

Extraorales.

Fotografía frente en reposo y sonrisa.
Fotografía perfil.

Intraorales.

Fotografía arcada superior e inferior.
Fotografía en oclusión de frente y laterales
Fotografía en protusiva y lateralidades.
Modelos de estudio.
Arco facial.

5. encerado diagnóstico, registro fotográfico.
6. confección guía radiológica para TC.
7. plan de tratamiento.

2ª visita:

1. Información al paciente de plan de tratamiento.
2. Entrega de guía radiológica para tomografía computerizada.

3ª visita:

1. Visita pre-quirúrgica.
2. Valorar TC zona preimplantaria (cantidad y calidad ósea en Hu)
3. Densitometría ósea en las instalaciones Capio Hospital General de Catalunya.

4ª visita:

Anestesia local articaina o mepivacaina.

Extracción de sangre

Procedimiento quirúrgico. Fresado según protocolo de casa comercial del implante y
Recogida de muestra obtenida del mismo fresado para la colocación del implante.
Colocación del implante

Recogida de datos:

Anotación de tipo de densidad ósea según sensación táctil.

Anotación de la secuencia de fresado y torque de inserción.

Colocación de tapón de cierre o pilar de cicatrización según plan de tratamiento establecido
previo al acto quirúrgico.

Pautas post-operatorias para el paciente verbales y escritas.

5ª visita: Control y retirar sutura al cabo de una semana o 10 días.

¿CÚALES SON MIS OBLIGACIONES?

Sus obligaciones serán cumplir con las visitas programadas conjuntamente con usted y el clínico para llevar a cabo su tratamiento. Seguir las pautas pre-quirúrgicas y post-quirúrgicas que se le indiquen por escrito en cada momento.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, RIESGOS Y MOLESTIAS ASOCIADOS A LA PARTICIPACIÓN?

Los posibles efectos secundarios, riesgos y molestias derivados del propio acto clínico son los mismos de no formar parte del estudio como tumefacción, inflamación, hematomas, dehiscencia (pérdida) de la sutura, riesgo de infección, hemorragia durante las primeras horas, traumatismo de dientes adyacentes, rotura de instrumentos y hasta la no osteointegración del implante dental (rechazo del implante); en la zona de la extracción de muestra sanguínea podrá aparecer un pequeño hematoma.

El resto de pruebas o análisis que se realizarán durante el estudio no supondrá ningún perjuicio para usted puesto que solo se procesarán datos extraídos del diagnóstico del caso y de las intervenciones quirúrgicas.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS DE PARTICIPAR?

Usted se beneficiará de la satisfacción de poder participar en dicho estudio clínico contribuyendo en el campo de la investigación para un mayor conocimiento del clínico pudiendo éste ofrecer mayor seguridad y fiabilidad en los tratamientos.

Además usted se beneficiará de un estudio densitométrico y del metabolismo óseo para determinar la presencia o no de osteoporosis.

¿CÓMO SE VAN A UTILIZAR MIS DATOS DEL ESTUDIO?

Según el art. 3.6 del RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

El Dr. Hernández-Alfaro utilizará sus datos personales para la administración y dirección del estudio, la investigación y los análisis estadísticos.

Estos datos, no incluyen su nombre ni su dirección, sino que el doctor/a del estudio asignará un número de código. Únicamente el doctor/a del estudio y su equipo investigador, tendrán acceso a la clave del código que permite asociar los datos del estudio con usted. No obstante, autoridades reguladoras, el comité de ética independiente u otras entidades de supervisión podrán revisar sus datos personales. El objetivo de dichas revisiones es garantizar la dirección adecuada del estudio o la calidad de los datos del estudio.

En este estudio colaboran cinco investigadores secundarios, cada uno de ellos tendrá acceso a una parte de los datos extraídos del diagnóstico del caso. Es posible que en algún momento sea usted visitado por alguno de ellos además del investigador secundario que le llevará el caso.

Cualquier uso continuado de los datos del estudio por parte del Dr. Hernández-Alfaro tendrá los fines que se describen en este formulario. Si retira el consentimiento de utilizar sus datos del estudio, no podrá seguir participando en la investigación. Deberá tener en cuenta que los resultados del estudio podrán aparecer publicados en la bibliografía médica, si bien su identidad no será revelada.

¿CÓMO PUEDO ESTABLECER CONTACTO SI NECESITO OBTENER MÁS INFORMACIÓN O AYUDA?

Mediante la firma de este formulario, usted asiente que ha estado informado de las características del estudio, ha entendido la información y el Dr. Hernández-Alfaro ha clarificado todas sus dudas.

En caso de sufrir un daño relacionado con el estudio o para obtener respuesta a cualquier pregunta que pueda surgir durante la investigación, ponerse en contacto con el responsable del estudio.

Investigador Principal

Dr. Hernández-Alfaro

Investigador Secundario

Núria Farré

Ceic-cuo@uic.es
Universitat Internacional de Catalunya
Dirección: C/ Josep Trueta, s/n, 08195, Sant Cugat del Vallès
Tfno.: 93 504 20 30

10.4 Consentimiento informado

CEIC Comité Ètic
d'Investigació Clínica
Clínica Universitària d'Odontologia
Universitat Internacional de Catalunya

7a. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Número del estudio: CIR-ECL-2011-02-NF

Versión del protocolo: 1.0

Fecha de la versión: 11 de abril del 2011

Fecha de presentación: 20 de febrero del 2013

Título: Estudio comparativo entre la densidad radiológica mediante TC de haz cónico y el metabolismo óseo de los maxilares en pacientes con y sin osteoporosis diagnosticada mediante densitometría.

Investigador/a principal: Dr. Federico Hernández-Alfaro

Investigador/a secundario/a (alumno/a): Núria Farré Pagès

Tutor/a / Monitor/a: Dr. Maher Alatari

Departamento: Patología Médico-Quirúrgica bucal y implantología.

Línea de investigación: Patología medicoquirúrgica y implantología oral.

Título de la investigación: Estudio comparativo entre la densidad radiológica mediante TC de haz cónico y el metabolismo óseo de los maxilares en pacientes con y sin osteoporosis diagnosticada mediante densitometría.

Yo, Sr./Sra.:

- He recibido información verbal acerca del estudio y he leído la información escrita que se adjunta, de la que he recibido una copia.
- He comprendido lo que se me ha explicado.
- He podido comentar el estudio y realizar preguntas al profesional responsable.
- Doy mi consentimiento para tomar parte en el estudio y asumo que mi participación es totalmente voluntaria.
- Entiendo que podré retirarme en cualquier momento sin que ello afecte a mi futura asistencia médica.

Mediante la firma de este formulario de consentimiento informado, doy mi consentimiento para que mis datos personales se puedan utilizar como se ha descrito en este formulario de consentimiento, que se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Entiendo que recibiré una copia de este formulario de consentimiento informado.

Firma del paciente o la paciente
N.º de DNI

Fecha de la firma

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR O LA INVESTIGADORA

El paciente o la paciente que firma esta hoja de consentimiento ha recibido, por parte del profesional, información detallada de forma oral y escrita del proceso y naturaleza de este estudio de investigación, y ha tenido la oportunidad de preguntar cualquier duda en cuanto a la naturaleza, los riesgos y las ventajas de su participación en este estudio.

Firma del investigador o investigadora
Nombre:

Fecha de la firma

1 Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). Br J Radiol. 1973;46:1016-22.