

# Estado cualitativo y cuantitativo óseo generalizado en la osteonecrosis de maxilares. Efecto de los bifosfonatos

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2019000300004>

García-Quintana M<sup>1</sup>, Quintana-Montesdeoca P<sup>2</sup>, Gómez de Tejada-Romero MJ<sup>1,3</sup>, Saavedra-Santana P<sup>2</sup>, Vicente-Barrero M<sup>1,4</sup>, Bocanegra-Pérez S<sup>1,4</sup>, Sosa-Henríquez M<sup>1,5</sup>

1. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias - Grupo de investigación en osteoporosis y metabolismo mineral - Las Palmas de Gran Canaria (España)

2. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Departamento de Matemáticas - Las Palmas de Gran Canaria (España)

3. Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla - Sevilla (España)

4. Hospital Universitario Insular - Servicio de Cirugía Máxilofacial - Las Palmas de Gran Canaria (España)

5. Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria (España)

Fecha de recepción: 15/09/2019 - Fecha de aceptación: 30/09/2019

## Resumen

**Objetivo:** La osteonecrosis de maxilares (ONM) es una enfermedad recientemente descrita cuya etiopatogenia es desconocida, aunque se ha atribuido, entre otras causas, al tratamiento prolongado con bifosfonatos. Sin embargo, mientras que la ONM es una patología localizada, la acción de los bifosfonatos es generalizada, es decir, afecta a todos los huesos. No hay estudios que muestren el estado óseo general de los pacientes con ONM. Con este trabajo hemos querido estudiar en pacientes afectados de ONM dicho estado general mediante medidas cuantitativas y estimaciones cualitativas del hueso por medio de la densidad mineral ósea (DMO) y el *trabecular bone score* (TBS) y los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo (QUS), además de la presencia de otras enfermedades y la toma de fármacos (especialmente los bifosfonatos) en los pacientes con ONM que pudieran participar en su etiopatogenia.

**Material y método:** Estudio observacional y transversal de casos y controles, realizado en 304 pacientes de ambos sexos, en los que el grupo de casos (grupo I) estaba formado por 24 pacientes que habían sufrido una ONM, mientras que el grupo control (grupo II) estaba formado por 280 pacientes que no presentaban ONM y que recibían bifosfonatos desde un mínimo de 5 años por causas diversas. A todos ellos se les realizó una densitometría ósea (DXA, Hologic 4500 Discovery<sup>®</sup>) en la columna lumbar y en la extremidad proximal del fémur. Además, se les realizó mediciones del TBS en la columna lumbar, así como de los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo (Hologic, Sahara<sup>®</sup>) en el pie dominante (QUS).

**Resultados:** Los pacientes afectados de ONM tenían una mayor comorbilidad que los controles, con una mayor prevalencia de las siguientes enfermedades: diabetes *mellitus*, cáncer, artritis reumatoide, hipertiroidismo, cardiopatía, arritmias, insuficiencia cardíaca e hipercolesterolemia. Por ello, el consumo de corticoides, (orales e inhalados), anticoagulantes, hipnóticos, bifosfonatos i.v. (zoledronato), y quimioterapia antineoplásica fue también mayor entre los pacientes afectados de ONM que los pacientes controles. Sin embargo, entre los pacientes con ONM el porcentaje que tomaba bifosfonatos orales fue menor. Los valores densitométricos (DMO medida en la columna lumbar L2-L4, cuello femoral y total de cadera) fueron más elevados en los pacientes con ONM en comparación con los de los controles. El TBS no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, y los ultrasonidos presentaron valores más elevados de QUI y SOS en los pacientes con ONM que en los controles. La prevalencia de fracturas por fragilidad fue similar en ambos grupos.

**Conclusiones:** Nuestros pacientes afectados de ONM mostraron una mayor comorbilidad y un mayor consumo de fármacos que los pacientes del grupo control, a excepción de bifosfonatos orales. Por otro lado, tanto la DMO como los parámetros ultrasonográficos mostraron valores más elevados en los pacientes con ONM que los controles. Si consideramos la DXA como una técnica medidora de la cantidad de masa ósea, y el TBS y la ultrasonografía de calcáneo técnicas estimadoras de aspectos cualitativos del hueso, podemos suponer que ni la cantidad ni la calidad óseas en general parecen estar afectadas en la ONM, siendo probablemente otro su mecanismo etiopatogénico. Los bifosfonatos orales no parecen estar entre los fármacos que participen en la etiología de la ONM, aunque sí los bifosfonatos más potentes que se administran por vía intravenosa, si bien no pueden considerarse independientemente de la patología subyacente para la cual se administran.

**Palabras clave:** osteonecrosis, maxilares, bifosfonatos, calidad, cantidad, densitometría, ultrasonidos.

## INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de maxilares (ONM) es una enfermedad descrita hace relativamente poco tiempo. Después de la publicación inicial de Marx<sup>1</sup> se consideró que los bifosfonatos eran el agente etiológico responsable de la enfermedad, siendo incluso denominada durante un tiempo osteonecrosis por bifosfonatos<sup>2-5</sup>, lo cual es erróneo puesto que en la etiopatogenia de la ONM pueden participar muchos factores además de estos fármacos<sup>1,6,7</sup>.

Una de las hipótesis sobre la etiopatogenia de la ONM sería la existencia de un exceso de supresión del remodelado óseo, que puede ser producido por los bifosfonatos o por otros potentes antirresortivos, como denosumab, fármaco también implicado en la ONM<sup>8,9</sup>. Dado que estos fármacos actúan sobre todo el esqueleto, de existir tal exceso de supresión del remodelado óseo, cabría esperar la existencia de alteraciones tanto en la cantidad de la DMO como en la calidad del hueso en otras localizaciones. Pero aunque en la literatura existen muchas descripciones de casos aislados o series de esta enfermedad reseñando sus características clínicas y la posible asociación con diferentes patologías y factores de riesgo<sup>1,3-7,10</sup>, no hemos encontrado publicaciones que analicen las posibles alteraciones cuantitativas y/o cualitativas del hueso en general en los pacientes con ONM.

La medición de la masa ósea mediante absorciometría radiológica dual (DXA) ha sido suficientemente validada y es aceptada como una técnica fiable de cuantificación ósea al medir la densidad mineral ósea (DMO)<sup>11-14</sup>. Por otro lado, las técnicas no cruentas de medición de la calidad ósea no han tenido tanto éxito, debido a los múltiples aspectos que engloba el concepto de calidad ósea. A pesar de ello, en la actualidad existen dos técnicas que pueden estimar algunos aspectos de la calidad ósea; por un lado, el *trabecular bone score* (TBS), asociada a la DXA, que ofrece información sobre la microestructura ósea<sup>15-21</sup>; y por otro, la ultrasonografía cuantitativa (QUS), que si bien no es conocido exactamente qué propiedades del hueso refleja, sus mediciones han sido relacionadas también con la microarquitectura ósea y con algunos parámetros mecánicos<sup>22-24</sup>.

Por ello, el objetivo de nuestro trabajo ha sido estudiar las posibles alteraciones en la cantidad del tejido óseo en otras localizaciones distintas a los maxilares y que sirven de referencia, medida como DMO por densitometría ósea (absorciometría radiológica dual, DXA) en columna lumbar y fémur proximal; así como en la calidad ósea, estimada, por una parte, por medio del TBS y, por otra, utilizando los parámetros obtenidos por un ultrasonógrafo de calcáneo (QUS), en una población de pacientes afectados de ONM, y estimar la presencia de determinadas patologías y tratamiento que afectan al hueso, destacando los bifosfonatos como objetivo secundario, que pudieran participar de su etiopatogenia. Para ello tomamos como referencia un grupo control de pacientes que habían recibido bifosfonatos durante al menos 5 años consecutivos y que continuaban tomándolos en el momento de realizarse el estudio.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Criterios de inclusión

Es un estudio de casos y controles en el que consideramos "caso" a pacientes que habían sufrido una ONM y "controles" a pacientes sin ONM y que habían recibido bifosfonatos durante un mínimo de 5 años y continuaban tomándolo en la actualidad.

Incluimos como casos 24 pacientes que fueron diagnosticados de ONM siguiendo los criterios de la "*International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw*"<sup>25</sup>. Los controles fueron sujetos sin ONM que se reclutaron entre pacientes estudiados en la Unidad Metabólica Ósea del Hospital Universitario Insular y que por diversas patologías habían recibido bifosfonatos orales o intravenosos (i.v.) durante un mínimo de 5 años y continuaban recibiendo los.

### Exploración física

A todos los pacientes que participaron en el estudio se les realizó una exploración física completa. La talla se obtuvo en un tallímetro y el peso en una báscula, llevando el paciente ropa ligera, sin zapatos. El índice de masa corporal (IMC) se calculó a partir de la fórmula = peso (kg)/talla (m)<sup>2</sup>.

### Absorciometría radiológica dual, o densitometría ósea (DXA)

La DMO se estimó por medio de un densitómetro Hologic® QDR 4500 Discovery (Hologic, España). Las determinaciones se realizaron en la columna lumbar (vértebras L2-L4) y en el fémur proximal (cuello femoral, trocánter, intertrocánter y fémur total). El programa informático facilitado por el fabricante permite separar las localizaciones anatómicas. Los resultados se expresaron en g/cm<sup>2</sup> y *T-score*. La precisión del equipo (coeficiente de variación) fue del 0,5% *in vitro* (medido con un *phantom* estándar) y del 0,9% *in vivo* (obtenido por mediciones dobles realizadas en 12 pacientes en el mismo día). Todas las determinaciones fueron realizadas por el mismo operador; por lo que no existían variaciones interobservador. Los valores de *T-score* se calcularon a partir de los valores de referencia que el aparato incluye obtenidos para la población española.

### Trabecular bone score (TBS)

Todas las mediciones de TBS se realizaron utilizando el programa *TBS insight Software*, versión 2.0.0.1 (Med-Imaps, Pessac, Francia). El programa informático utiliza la imagen obtenida previamente por DXA en la misma región de interés (columna lumbar, L2-L4). Los valores de *T-score* se calcularon a partir de los valores de referencia obtenidos para la población española<sup>26</sup>.

### Ultrasonografía cuantitativa (QUS)

A todos los pacientes se les efectuó un estudio ultrasonográfico en el calcáneo del pie dominante. Para ello, utilizamos el aparato de ultrasonidos Sahara® Clinical Sonometer (Hologic Inc., Bedford, Massachusetts, EE.UU.). El sistema consiste en 2 transductores, uno de los cuales actúa como emisor y el otro como receptor de los ultrasonidos. Los parámetros obtenidos son la atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA) y la velocidad del sonido (SOS). Los resultados obtenidos por ambos parámetros, BUA y SOS se combinan para obtener el denominado índice cuantitativo ultrasónico o QUI, al aplicar la fórmula:

$$\text{QUI} = 0,41 \times (\text{BUA} + \text{SOS}) - 571.$$

En todas las determinaciones ultrasonográficas se calcularon sus correspondientes *T-scores* con los datos obtenidos como valores de referencia para la población española<sup>27</sup>.

### Diagnóstico de las fracturas

A todos los pacientes se les realizó una Rx de columna dorsal y lumbar AP y lateral. La fracturas vertebrales prevalente fueron diagnosticadas aplicando los criterios semicuantitativos de fractura vertebral de Genant<sup>28</sup>. La

presencia de fracturas no vertebrales se documentó por medio de la historia clínica obtenida a los pacientes confirmada por los registros médicos hospitalarios o por medio de las oportunas radiografías.

### Análisis estadístico

Los datos continuos se expresaron como medias y desviaciones típicas cuando las variables seguían una distribución normal, o por medio de las medianas con sus rangos intercuartílicos cuando la distribución no era normal. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Para los datos independientes, los porcentajes se compararon utilizando la prueba de la Chi-Cuadrado ( $\chi^2$ ) o la prueba exacta de Fisher. Las medias se compararon utilizando la prueba de la t de Student y las medianas aplicando la U de Mann Whitney. En todos los casos se consideró el nivel de significación estadística en el 5% (valor  $p < 0,05$ ).

### Aspectos éticos y legales

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Insular. Se trata de un estudio observacional en el que no hubo interven-

ción farmacológica de ningún tipo. En todo momento observamos las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial recogidos en la Declaración de Helsinki<sup>29</sup>.

### RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características basales y los estilos de vida de los pacientes incluidos en el estudio. Los pacientes tenían una edad similar y la proporción de varones y mujeres fue similar en ambos grupos.

Los pacientes afectados de ONM tenían menos talla, un mayor IMC y un menor consumo de tabaco y de alcohol que los controles. Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas en el consumo de café o en la actividad física en el tiempo libre.

En la tabla 2 se recoge la comorbilidad de los pacientes afectados de ONM y de los controles. Globalmente, los pacientes que sufrieron una ONM tenían una mayor comorbilidad que los controles: en ellos se observó una mayor prevalencia de diabetes *mellitus*, cáncer, artritis reumatoide, hipertiroidismo, cardiopatía, arritmias, insuficiencia cardíaca e hipercolesterolemia. La prevalencia de fracturas por fragilidad fue similar en ambos grupos.

**Tabla 1. Características basales y estilos de vida de los pacientes afectados de ONM y los controles**

	Casos ONM (n=24)	Controles (n=280)	p valor
Edad (años)	69,3 ± 11,4	69,1 ± 10,4	0,900
Sexo			0,325
Varones	4 (16,7%)	30 (10,7%)	
Mujeres	20 (83,3%)	250 (89,3%)	
Peso (kg)	65,9 ± 16,4	68,8 ± 16,1	0,425
Talla (cm)	152 ± 11,3	157 ± 9,3	0,010
Envergadura (cm)	159,4 ± 15,9	160 ± 10,9	0,853
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,8 ± 7,3	25,9 ± 6,6	0,019
Ingesta actual de calcio (mg/día)	725 (390,5)	700 (250)	0,459
Tabaco			0,049
Sí	1 (4,2%)	49 (17,6%)	
No	16 (66,7%)	192 (68,8%)	
Ex-fumador	7 (29,2%)	38 (13,6%)	
Alcohol			0,022
Sí	4 (16,7%)	94 (33,7%)	
No	18 (75%)	181 (64,9%)	
Ex-bebedor	2 (8,3%)	4 (1,4%)	
Café			0,777
Sí	21 (87,5%)	231 (83,1%)	
No	3 (12,5%)	47 (16,9%)	
Actividad física en el tiempo libre			0,902
Baja	16 (66,7%)	173 (62%)	
Media	7 (29,2%)	92 (33%)	
Intensa	1 (4,2%)	14 (5%)	

Las variables continuas se resumen como media ± desviación típica o como medianas con sus intervalos intercuartílicos (IQR). Las variables categóricas son expresadas como frecuencia (%). IMC: índice de masa corporal: = (peso/talla<sup>2</sup>).

**Tabla 2. Comorbilidad de los pacientes afectados de ONM y los controles**

	ONM (n=24)	Controles (n=280)	p valor
<b>Diabetes mellitus</b>			
Sí	5 (23,8%)	21 (7,5%)	0,025
No	16 (76,2%)	259 (92,5%)	
<b>Cáncer</b>			
Sí	11 (45,8%)	31 (11,1%)	<0,001
No	13 (54,2%)	249 (88,9%)	
<b>Artritis reumatoide</b>			
Sí	9 (37,5%)	7 (2,5%)	<0,001
No	15 (62,5%)	273 (97,5%)	
<b>Enfermedad tiroidea</b>			
Hipertiroidismo	3 (12,5%)	7 (2,5%)	0,027
Hipotiroidismo	1 (4,2%)	24 (8,7%)	
Ninguna	20 (83,3%)	246 (88,8%)	
<b>Cardiopatía</b>			
Sí	11 (45,8%)	33 (11,8%)	<0,001
No	13 (54,2%)	247 (88,2%)	
<b>Angina</b>			
Sí	1 (4,2%)	14 (5%)	1
No	23 (95,8%)	266 (95%)	
<b>Infarto de miocardio</b>			
Sí	1 (4,2%)	4 (1,4%)	0,339
No	23 (95,8%)	276 (98,6%)	
<b>Arritmias</b>			
Sí	6 (25%)	17 (6,1%)	0,005
No	18 (75%)	263 (93,9%)	
<b>Insuficiencia cardíaca</b>			
Sí	5 (20,8%)	8 (2,9%)	0,002
No	19 (79,2%)	272 (97,1%)	
<b>Fracturas por fragilidad</b>			
Sí	11 (45,8%)	104 (37,1%)	0,511
No	13 (54,2%)	176 (62,9%)	
<b>Hipercolesterolemia</b>			
Sí	133 (47,5%)	3 (12,5%)	0,001
No	147 (52,5%)	21 (87,5%)	

Los resultados se expresan como frecuencias (%).

En la tabla 3 mostramos el consumo de fármacos que tenían ambos grupos de pacientes. En consonancia con la existencia de una mayor comorbilidad, los pacientes afectados de ONM presentaron un consumo significativamente mayor de corticoides orales, anticoagulantes orales e hipnóticos que los controles, y de manera igualmente significativa habían recibido quimioterapia un número mayor de ellos. El consumo de esteroides inhalados mostró asimismo una tendencia que estuvo muy cerca de alcanzar el nivel de significación (p=0,05).

En los pacientes afectados de ONM, el uso de bifosfonatos fue mayoritariamente por vía i.v. (75%) y mucho menor por vía oral (8,3%). Por otro lado, el 16,7% de estos pacientes no habían tomado o recibido nunca bifosfonatos. Obviamente, puesto que era un criterio de inclusión, en el grupo control el 100% habían recibido o tomado bifosfonatos, siendo mayoritariamente por vía oral (92,1%).

En la tabla 4 presentamos los parámetros densitométricos, ultrasonográficos y los valores de TBS. La DMO obtenida mostró valores mas elevados en los pacientes

**Tabla 3. Fármacos utilizados por los pacientes con ONM y los controles**

	ONM (n=24)	Controles (n= 279)	p valor
<b>Corticoides orales</b>			
En la actualidad	5 (20,8%)	17 (6,1%)	0,027
Alguna vez (>6 meses)	2 (8,3%)	22 (7,9%)	
Nunca	17 (70,8%)	240 (86,0%)	
<b>Esteroides inhalados</b>			
En la actualidad	3 (12,5%)	8 (2,9%)	0,050
Alguna vez (>6 meses)	1 (4,2%)	9 (3,2%)	
Nunca	20 (83,3%)	262 (93,9%)	
<b>Quimioterapia</b>			
Sí	11 (45,8%)	14 (5%)	<0,001
No	13 (54,2%)	266 (95%)	
<b>Estatinas</b>			
En la actualidad	4 (16,7%)	92 (33,0%)	0,255
Alguna vez (>6 meses)	2 (8,3%)	17 (6,1%)	
Nunca	18 (75,0%)	170 (60,9%)	
<b>Anticoagulantes orales</b>			
En la actualidad	4 (16,7%)	8 (2,9%)	0,003
Alguna vez (>6 meses)	0 (0,0%)	7 (2,5%)	
Nunca	20 (83,3%)	264 (94,6)	
<b>Hipnóticos</b>			
En la actualidad	18 (75,0%)	115 (41,2%)	0,006
Alguna vez (>6 meses)	2 (8,3%)	70 (25,1%)	
Nunca	4 (16,7%)	94 (33,7%)	
<b>Bifosfonatos</b>			
Orales	2 (8,3%)	259 (92,1%)	0,001
i.v. zoledronato	18 (75%)	22 (7,9%)	
Nunca	4 (16,7%)	0 (0%)	

Los resultados se expresan como frecuencias (%).

afectos de ONM en todas las localizaciones anatómicas en las que se determinó; tanto en columna lumbar como en la extremidad proximal del fémur la *T-score* fue también mayor en ellos. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en los valores de TBS y de BUA, mientras que los pacientes afectados de ONM mostraron valores más elevados de QUI y de SOS que los controles.

De acuerdo a los valores densitométricos ((DXA) observados en el momento del estudio, obtuvimos que el 28% de los pacientes con ONM tenían criterios de osteoporosis (*T-score* ≤ -2,5 en cualquiera de las siguientes localizaciones: L2-L4, cuello femoral o cadera total), mientras que dichos criterios se apreciaron en el 47,6% de los pacientes controles, sin llegar a ser significativa la diferencia (p=0,06) (Tabla 5).

## DISCUSIÓN

La ONM es una patología relativamente reciente, habiéndose descrito las primeras series hace unos 15 años<sup>1,30-32</sup>. Su mecanismo etiopatogénico es desconocido<sup>3,6,7,32-35</sup> ha-

biéndose relacionado muchos posibles factores de riesgo, pero sin haberse podido establecer una causa-efecto inequívoca con ninguno de ellos<sup>2,3,5-7,36,37</sup>, pudiendo considerarse multifactorial. Durante mucho tiempo se ha señalado al tratamiento con bifosfonatos como un agente etiológico primordial de la ONM, hasta el extremo de que durante algún tiempo a la ONM se le denominó osteonecrosis inducida por bifosfonatos<sup>1-4,31,32,35,38</sup>, y aún lo consideran así muchos de los especialistas odontólogos, que indican su retirada ante una intervención quirúrgica orodental.

Una hipótesis etiopatogénica que fue aceptada durante mucho tiempo indicaba que los bifosfonatos, administrados por varios años y a dosis elevadas, producirían una supresión excesiva del remodelado, que implicaría el desarrollo de un hueso con menor cantidad de masa ósea y una alteración severa de la calidad, lo que se vino a llamar un hueso “congelado”<sup>39</sup>. Como apoyo de esta hipótesis se ha observado que la inmensa mayoría de los pacientes afectados de ONM, más del 95% de ellos, son pacientes que han sufrido un cáncer y que además del tratamiento de

base del proceso (cirugía, radioterapia) han recibido poliquimioterapia y bifosfonatos intravenosos a dosis elevadas, habitualmente zoledronato<sup>1,6,7,30</sup> a la dosis utilizadas en oncología, que es de 4 mg i.v. cada 28 días (52 mg al año), mientras que en el tratamiento de la osteoporosis, la dosis utilizada del mismo fármaco es de 5 mg i.v. una vez al año<sup>40</sup>.

Sin embargo, existen también algunos desacuerdos. En primer lugar, un porcentaje considerable de pacientes con ONM, el 16,7%, no habían recibido nunca bifosfonatos.

Por otra parte, la mayor DMO medida por DXA en todas las localizaciones de estos pacientes respecto a los pacientes controles apunta a una mayor cantidad ósea general de los primeros frente a los segundos. No hemos encontrado en las bases de datos principales estudios similares al nuestro que hayan comparado la DMO en pacientes afectados de ONM con controles en tratamiento con bifosfonatos, por lo que no sabemos si este hallazgo ha sido o no corroborado por otros autores. Queremos destacar el hecho de que no había diferencia estadísticamente significativa en el diagnóstico densitométrico de osteoporosis entre ambos grupos; puede parecer lógico que debería haber más porcentaje de diagnóstico de osteoporosis entre el grupo control, ya que en él el tratamiento con bifosfonatos orales (fármaco de lección

para la osteoporosis) era mayoritario. Sin embargo, debemos recordar que el tratamiento a largo plazo con dicho fármaco aumenta la DMO, y por tanto la *T-score*, haciendo que sus valores se alejen de los criterios densitométricos de osteoporosis.

Otro aspecto que hemos querido considerar es la calidad del hueso. Es cierto que este aspecto es mucho más controvertido, pues no existe un único método definitivo y no creo que haya sido aceptado como el “patrón oro” para la estimación de la calidad ósea, a diferencia de lo que ocurre con la densitometría, que es la referencia universalmente aceptada para la cantidad<sup>11-14</sup>. Uno de los métodos descritos recientemente para la estimación de la calidad ósea es el denominado *trabecular bone score* o TBS<sup>16</sup>, que básicamente efectúa una evaluación de la integridad de las trabéculas óseas vertebrales, reanalizando las imágenes obtenidas mediante DXA<sup>17-21</sup>. Los parámetros obtenidos con la ultrasonografía cuantitativa de calcáneo también se han propuesto como posibles indicadores de la calidad del hueso<sup>22-24</sup>. En nuestra serie, los pacientes con ONM mostraron valores similares de TBS y BUA a los de los pacientes controles, y los índices SOS y el QUI eran ligera pero significativamente mayores en los primeros, lo que nos hace pensar que los aspectos cualitativos óseos en ambos grupos eran parecidos, y, si acaso, nunca peores en los pacientes afectados de ONM que

**Tabla 4. Parámetros óseos relacionados con aspectos cualitativos y cuantitativos: DMO medida en columna lumbar y extremidad proximal del fémur, TBS medida en la columna lumbar y parámetros ultrasonográficos obtenidos en el calcáneo**

DXA	ONM (n=24)	Controles (n=280)	p valor
L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	0,95 (0,18)	0,82 (0,18)	0,001
<i>T-score</i> L2L4	-0,87 (1,57)	-2,22 (1,76)	0,001
Cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0,68 (0,23)	0,64 (0,15)	0,025
<i>T-score</i> cuello femoral	-1,46 (2,15)	-1,89 (1,36)	0,006
Fémur total (g/cm <sup>2</sup> )	0,86 (0,24)	0,78 (0,17)	0,006
<i>T-score</i> fémur total	-0,45 (-0,64)	-0,5 (1,33)	0,006
TBS L2L4 (g/cm <sup>2</sup> )	1,18 (0,14)	1,25 (0,13)	0,174
<i>T-score</i> TBS L2L4	-3,32 (1,72)	-2,47 (1,69)	0,174
QUI	72,4 (18,7)	69,9 (26,4)	0,040
<i>T-score</i> QUI	-1,68 (0,52)	-1,83 (1,34)	0,040
BUA (dB/MHz)	60,8 (24,2)	57 (23,5)	0,119
<i>T-score</i> BUA	-1,07 (0,12)	-1,32 (1,56)	0,119
SOS (m/s)	1511,8 (33,5)	1508 (39,6)	0,033
<i>T-score</i> SOS	-1,96 (0,72)	-1,94 (1,2)	0,033

Los resultados se expresan como medianas e intervalos intercuartílicos (IQR).

**Tabla 5. Porcentaje de diagnóstico densitométrico de osteoporosis en el momento del estudio en ambos grupos**

	Grupo ONM	Grupo control	P valor (Chi-cuadrado)	OR (IC 95%)
Osteoporosis densitométrica	7 (28%)	130 (47,6%)	0,060	2,338; (0,946, 6,777)
No osteoporosis densitométrica	18 (72%)	143 (52,4%)		

en los que tomaban bifosfonatos. Algunos autores han descrito valores bajos de los parámetros ultrasonográficos en pacientes afectados de ONM<sup>41</sup> pero al igual que ocurría con la densitometría en la ONM, existen muy pocos estudios similares al nuestro con el que poder efectuar comparaciones. Si tenemos en cuenta que los pacientes controles tomaban bifosfonatos durante largo plazo, y considerando que los bifosfonatos mejoran la cantidad y la calidad ósea<sup>42,43</sup> los mayores valores de DMO, TBS, SOS y QUI en los pacientes con ONM podrían estar indicándonos que el estado de salud ósea general de estos pacientes es adecuado.

Por último, si unimos a los anteriores resultados el hecho de que la prevalencia de fracturas por fragilidad también fuera similar en ambos grupos (y considerando que los bifosfonatos disminuyen el riesgo de fractura), tenemos evidencias indirectas de que la estructura ósea general, tanto cuantitativa como cualitativamente, es cuanto menos similar (si no mejor) en pacientes con ONM y pacientes en tratamiento con bifosfonatos.

Estamos totalmente de acuerdo en que la etiopatogenia de la ONM es multifactorial, como se ha publicado en múltiples estudios y acordado por consenso<sup>1-3,10,36,44</sup>. Los pacientes con esta enfermedad tienen una mayor comorbilidad, como hemos observado en nuestra serie. Por consiguiente, el consumo de fármacos es también significativamente mayor en este grupo de pacientes<sup>45</sup> que entre los estudiados aquí: corticoides orales, corticoides inhalados, anticoagulantes orales, hipnóticos y el haber recibido poliquimioterapia. Sin embargo, si nos centramos en los bifosfonatos, los pacientes con ONM tienen una mayor utilización de bifosfonatos potentes por vía i.v. (75%), lo cual estuvo muy relacionado con la mayor incidencia de cáncer, pero no de bifosfonatos orales.

Una de las limitaciones de este estudio lo constituye el tamaño muestral de los casos, con sólo 24 pacientes. Ello se debe a la escasa incidencia de esta enfermedad y a la dificultad de conseguir la participación en un estudio de estas características de algunos pacientes, por su delicada situación clínica. Por otra parte, podría discutirse la elección del grupo control. Hemos escogido a pacientes que llevaban al menos 5 años recibiendo bifosfonatos, dado que es precisamente este hecho lo que se consideran un factor de riesgo asociado a la aparición de ONM<sup>46-48</sup>, pero que tienen un efecto beneficioso en el hueso en general. Finalmente, somos conscientes de que circunstancias locales no valoradas, como la higiene bucal, o la presencia de patologías dentogingivales o de intervenciones dentales, tienen un peso específico relevante y determinante en la etiopatogenia de la ONM, si bien consideramos no incluirlas por tratarse de circunstancias locales que no afectan al hueso en general.

### CONCLUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio indican que los pacientes que han sufrido una ONM no parecen tener una peor salud ósea (en conceptos de cantidad y calidad) en general en comparación con pacientes que llevan recibiendo bifosfonatos de manera ininterrumpida durante al menos 5 años. Además, los bifosfonatos orales no fueron los fármacos que más fueron utilizados en estos pacientes, por lo que hay que prestar más atención a otros que sí estuvieron presentes con mayor prevalencia, como los corticoides, los bifosfonatos intravenosos, la quimioterapia, los hipnóticos y los anticoagulantes orales; sin dejar de tener en cuenta a comorbilidades, como el cáncer, la diabetes, la artritis reumatoide, la hipercolesterolemia, las cardiopatías y las patologías tiroideas.



**Conflicto de intereses:** Lo autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- 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.
- Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Is pH the Missing Part in the Pathogenesis Puzzle? *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(5):1158-61.
- Allen MR, Burr DB. The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(Suppl 5):61-70.
- 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(1):159-61.
- Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. *Int J Dent.* 2014;2014:1-9.
- Sosa Henríquez M, Vicente Barrero M, Bocanegra Pérez S. Osteonecrosis de los maxilares: nuevas evidencias sobre su etiopatogenia. *Rev Osteoporos y Metab Miner.* 2011;3(1)5-6.
- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Curiel MD, Jódar Gimeno E, et al. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos y Metab Miner.* 2009;1(1)4-51.
- Selvi Sabater P, Rizo Cerdá AM, Titos Arcos JC, Espuny Miró A. Posible osteonecrosis mandibular inducida por denosumab en el tratamiento de la osteoporosis. A propósito de un caso. *Farm Hosp.* 2014;38(3):248-9.
- Troeltzsch M, Woodlock T, Krieglstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and pharmacology of non-bisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc (Tor).* 2012;78(1).
- Leizaola-Cardesa IO, Aguilar-Salvatierra A, Gonzalez-Jaranay M, Moreu G, Sala-Romero MJ, Gómez-Moreno G. Bisphosphonates, vitamin D, parathyroid hormone, and osteonecrosis of the jaw. Could there be a missing link? *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2016;21(2):e236-40.
- National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;285(6):785-95.
- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. ¿Hay vida más allá de la densitometría ósea? *Med Clin (Barc).* 2011;136(14):607-52.
- Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. Los ultrasonidos, la densitometría, el T-score y los criterios de la organización mundial de la salud para el diagnóstico de la osteoporosis. *Rev Esp Enf Metab Oseas.* 2002;11(5):165-87.
- Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. Los ultrasonidos, la densitometría y la osteoporosis. *An Med Interna.* 2007;24(2):55-6.
- Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. *Bone.* 2017;104:66-72.
- Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Zhou B, Wang J, et al. Trabecular bone score (TBS) - A novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1963-70.
- Pothuaud L, Barthe N, Krieg MA, Mehse N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the Potential Use of Trabecular Bone Score to Complement Bone Mineral Density in the Diagnosis of Osteoporosis: A Preliminary Spine BMD-Matched, Case-Control Study. *J Clin Densitom.* 2009;12(2):170-6.
- Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B. Trabecular bone score (TBS): Available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int.* 2012;23(5):1489-501.
- Warzecha M, Czerwiński E, Amarcowicz J, Berwecka M. Trabecular Bone Score (TBS) in Clinical Practice - Review. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2018;20(5):347-359.
- Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey E V, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone.* 2015;78:216-24.
- Leslie WD, Krieg MA, Hans D. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom [Internet].* 2013;16(3):374-9.
- Raum K, Grimal Q, Varga P, Barkmann R, Glüer CC, Laugier P. Ultrasound to assess bone quality. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(2):154-62.
- Wallach S, Feinblatt JD, Carstens JH, Avioli L V. The bone "quality" problem. *Calcif Tissue Int.* 1992;51(3):169-72.
- Glüer CC. Quantitative Ultrasound-It is time to focus research efforts. *Bone.* 2007;40(1):9-13.
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30:3-23.
- Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int.* 2013;24(3):991-8.
- Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: Normative data and precision in the Spanish population. *Osteoporos Int.* 2002;13(6):487-92.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137-48.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2013-6.
- Raje N, Woo S Bin, Hande K, Yap JT, Richardson PG, Vallet S, et al. Clinical, radiographic, and biochemical characterization of multiple myeloma patients with osteonecrosis of the jaw. *Clin Cancer Res.* 2008;14(8):2387-95.
- Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, et al. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2008;106(3):389-91.
- Assael LA. Oral Bisphosphonates as a Cause of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Clinical Findings, Assessment of Risks, and Preventive Strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):35-43.
- Aspenberg P. Osteonecrosis of the jaw: what do bisphosphonates do? *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(6):743-5.
- Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G. Osteomieloma: the missing link in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws? *Oncologist.* 2012;17:1114-9.
- Kwon YD, Ohe JY, Kim DY, Chung DJ, Park YD. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Can they be utilized as risk markers? *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(1):100-5.
- Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Oncol Pract.* 2017;2(1):7-14.
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
- Huang YF, Chang CT, Muo CH, Tsai CH, Shen YF, Wu CZ. Impact of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw on osteoporotic patients after dental extraction: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2015;10(4):1-13.
- Aspenberg P, Schilcher J, Fahlgren A. Histology of an undisplaced femoral fatigue fracture in association with bisphosphonate treatment: Frozen bone with remodelling at the crack. *Acta Orthop.* 2010;81(4):460-2.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley J. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22.
- Motta ACF, Macedo LD, Santos GG, Guerreiro CT, Ferrari T, Oliveira TFL, et al. Quantitative ultrasound at the hand phalanges in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Braz Oral Res.* 2015;29(1):1-9.

42. Delmas PD, Li Z, Cooper C. Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses. *J Bone Miner Res.* 2004;19(2):330-7.
43. Gallacher SJ, Dixon T. Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review. *Calcif Tissue Int.* 2010;87:469-84.
44. Sosa-Henriquez M. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos y Metab Miner.* 2009;1(1):41-51.
45. Ramírez L, López-Pintor RM, Casañas E, Arriba L de, Hernández G. New Non-Bisphosphonate Drugs that Produce Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13(5):385-93.
46. Adler RA, Fuleihan GE, Bauer DC, Camacho PM, Bart L, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16-35.
47. Anagnostis P, Paschou SA, Mintzioti G, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoukaki I, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement [Internet]. Vol. 101, *Maturitas.* 2017;101:23-30.
48. Black DM, Bauer DC, Schwartz A V, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis - For Whom and for How Long? *N Engl J Med.* 2012;366(22):2051-3.