

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**



ugr

**Universidad
de Granada**



**INSTITUTO
SUPERIOR
DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

CAMBIOS PERIODONTALES EN LA MENOPAUSIA

Tesis Doctoral

RICARDO DE ALMEIDA CASTRO ALVES

Granada, 2014

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Ricardo de Almeida Castro Alves
D.L.: GR 2244-2014
ISBN: 978-84-9083-316-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/40235>

Ricardo de Almeida Castro Alves es autor y presenta el trabajo de tesis doctoral titulado "*Cambios periodontales en la menopausia*" bajo la dirección de los profesores Alberto Rodríguez Archilla (Universidad de Granada) y Sérgio Antunes Félix (Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz) para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Granada.

RICARDO ALMEIDA CASTRO ALVES

Fdo.: Ricardo de Almeida Castro Alves

El doctorando D. **Ricardo de Almeida Castro Alves** y los directores de la tesis D. **Alberto Rodríguez Archilla** y D. **Sérgio Antunes Felix**, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 10 de febrero de 2014

El Doctorando

RICARDO ALMEIDA CASTRO ALVES

Fdo.: Ricardo de Almeida Castro Alves

El/los Director/es de la Tesis



Fdo.: Alberto Rodríguez Archilla



Fdo.: Sérgio Antunes Felix



Alberto Rodríguez Archilla, Profesor Titular de Medicina Bucal de la Universidad de Granada, Director de la Tesis Doctoral titulada: *“Cambios periodontales en la menopausia”* de la que es autor D. **Ricardo de Almeida Castro Alves**, realizada dentro del Programa de Doctorado *“Investigación en Estomatología”* desarrollado por el Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada.

AUTORIZA la presentación de la referida Tesis para su exposición y defensa pública de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, emitiendo el siguiente informe:

Los trabajos efectuados en la elaboración de esta memoria han sido realizados bajo mi supervisión y dirección, reuniendo las condiciones académicas y científicas necesarias para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Granada a diez de febrero de dos mil catorce.

Fdo.: Alberto Rodríguez Archilla

Sérgio Antunes Félix, Profesor Asociado del Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz (Lisboa, Portugal), Codirector de la Tesis Doctoral titulada: “*Cambios periodontales en la menopausia*” de la que es autor D. **Ricardo de Almeida Castro Alves**, realizada dentro del Programa de Doctorado “*Investigación en Estomatología*” desarrollado por el Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada.

AUTORIZA la presentación de la referida Tesis para su exposición y defensa pública de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, emitiendo el siguiente informe:

Los trabajos efectuados en la elaboración de esta memoria han sido realizados bajo mi supervisión y dirección, reuniendo las condiciones académicas y científicas necesarias para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Granada a diez de febrero de dos mil catorce.



Fdo.: Sérgio Antunes Félix

RESUMEN

Introducción: La búsqueda de una relación entre ciertas condiciones y enfermedades sistémicas y la enfermedad periodontal ha sido uno de los campos de investigación más activos en odontología en los últimos años. La menopausia no es una enfermedad, pero se asocia con importantes alteraciones clínicas sistémicas y orales. Por esta razón, muchos investigadores han tratado de evaluar la influencia de los cambios hormonales asociados a la menopausia en el periodonto, aunque los resultados de los estudios existentes no son concluyentes, siendo este tema objeto de gran controversia.

Objetivos: Analizar el posible efecto de la menopausia en la severidad de la enfermedad periodontal, a través de la comparación de diversos parámetros generales, orales y periodontales en dos grupos de mujeres con periodontitis: unas premenopáusicas y otras postmenopáusicas. Evaluar simultáneamente la posible influencia sobre estos parámetros, orales y periodontales, de fármacos con efectos sobre el tejido óseo, como la terapia hormonal sustitutiva (THS) y los bifosfonatos.

Materiales y Métodos: Se seleccionaron 102 pacientes entre los 35 y 80 años con periodontitis crónica y por lo menos seis dientes. Las pacientes fueron divididas en dos grupos: un grupo de estudio constituido por 68 mujeres en la menopausia y un grupo control compuesto por 34 mujeres premenopáusicas. Se aplicó a cada una de las pacientes un cuestionario, donde se evaluaron diversos datos sociodemográficos, hábitos, historia clínica general y oral, y antecedentes ginecológicos. Posteriormente, se realizó una evaluación de diversos parámetros orales y periodontales, incluyendo: número de dientes, índice de placa, presencia de sarro, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, recesión gingival y pérdida de inserción. El estudio estadístico se realizó mediante los tests Chi-cuadrado, test de Fisher, test-t para muestras independientes, test no-paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney, ANOVA y ANCOVA.

Resultados: La media de edades de las pacientes en el grupo de estudio es de $61,15 \pm 8,01$ años y de $44,79 \pm 5,23$ años en el grupo control. Al comparar el grupo de mujeres pre y post-menopáusicas, no se observan diferencias significativas en las variables periodontales, con la salvedad del parámetro número de dientes, que es significativamente menor en las mujeres en la menopausia (GE $10,83 \pm 5,90$; GC $6,79 \pm 4,66$), pero después de ajustar el efecto de la edad, esta diferencia deja de ser estadísticamente significativa. La presencia de osteoporosis no está asociada con un deterioro de la condición periodontal. Las mujeres que toman bifosfonatos presentan menos localizaciones con sangrado al sondaje y una profundidad de sondaje ≥ 4 , incluso después de ajustar el efecto del consumo de tabaco e índice de placa. Las mujeres que efectúan o efectuaran THS presentan una situación periodontal comparable a las mujeres que nunca efectuaran THS.

Conclusiones: En la población observada la menopausia no parece influir significativamente en la severidad de la enfermedad periodontal. Por otro lado, los bifosfonatos parecen disminuir la inflamación gingival. Son necesarios más estudios con una muestra más amplia y con un periodo de observación prolongado, a fin de evaluar el impacto real de la menopausia en la evolución de la enfermedad periodontal, y su significado clínico.

Palabras clave: Bifosfonatos, Menopausia, Osteoporosis, Periodontitis, Terapia hormonal sustitutiva.

ABSTRACT

Background: The search for a relationship between certain systemic diseases or conditions and periodontal disease has been one of the most active research fields in dentistry in recent years. Menopause is not a disease but is associated with significant systemic and oral clinical alterations. For this reason, many researchers have attempted to assess the influence of hormonal changes in the periodontium associated with menopause, yet the results of the few existing studies are inconclusive, being that this issue continues to generate considerable controversy.

Objectives: Analyze the possible effect of menopause on the severity of periodontal disease through the comparison of different general, oral and periodontal parameters in two groups of women with periodontitis: a premenopausal and a postmenopausal group. Evaluate at the same time the influence on those parameters of drugs with effects on bone such as biphosphonates and Hormone Replacement Therapy (HRT).

Materials and Methods: 102 patients between 35 and 80 years with chronic periodontitis and at least six teeth were selected. Patients were divided into two groups: a study group composed of 68 women at menopause and a control group of 34 premenopausal women. It was applied to each of the patients a questionnaire, which assessed various sociodemographic data, habits, general and oral history and gynecological history. Subsequently, we performed an evaluation of various oral and periodontal parameters including: number of teeth, plaque index, presence of calculus, probing depth, bleeding on probing, gingival recession and attachment loss. Differences between groups were assessed using Chi-square tests, Fisher exact test, t-test for independent samples nonparametric test of Wilcoxon-Mann-Whitney, ANOVA and ANCOVA.

Results: The mean age of patients in the study group is 61.15 ± 8.01 years and 44.79 ± 5.23 years in the control group. When comparing the pre-and post-menopausal group, no significant differences in periodontal variables are observed, except in the parameter number of teeth, which is significantly lower in women at menopause (10.83 ± 5.90 GE , GC 6.79 ± 4.66), but after adjusting the effect of age, this difference is no longer statistically significant. The presence of osteoporosis isn't associated with a deterioration of the periodontal condition. Women taking biphosphonates have fewer sites with bleeding on probing and probing depth ≥ 4 , even after adjusting for the effect of smoking and plaque index. Women who take or took HRT have a periodontal status comparable to women who never took HRT.

Conclusions: Within the limitations of this cross-sectional study, we conclude that menopause has, in the best scenario, a slight effect on periodontal disease. On the other hand, biphosphonates appear to decrease gingival inflammation. Further studies with larger samples and longer observation periods are needed in order to assess the real impact of menopause on the periodontal disease progression, and its clinical significance.

Keywords: Diphosphonates, Estrogens, Hormone replacement therapy, Menopause, Osteoporosis, Periodontal diseases.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor doctor D. **Alberto Rodríguez Archilla** por su enorme disponibilidad y incentivo.

Al Profesor doctor D. **Sérgio Félix** por sus críticas y sugerencias.

Al Profesor Dr. **Francisco Proença** por su confianza y aliento.

A la Dra. **Ângela Geraldés** por su contribución en el proceso de calibración.

A la Dra. **Cátia Nunes** por su contribución en el análisis estadístico.

A **todos los colegas** que me ayudaron en la aplicación de cuestionarios y en las distintas fases de este trabajo.

A **todas las mujeres** que aceptaron participar en este estudio, por su disponibilidad y paciencia.

Un sincero agradecimiento.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas	11
JUSTIFICACIÓN	14
INTRODUCCIÓN	16
1. Enfermedad periodontal	16
1.1 Epidemiología, etiología y factores de riesgo	16
1.2 Clasificación y diagnóstico	20
1.3 Efecto de las hormonas sexuales sobre el periodonto	24
2. Menopausia	28
2.1 Consecuencias sistémicas de la menopausia	28
2.2 Cambios orales en la menopausia	30
2.3 Terapéutica hormonal sustitutiva	32
2.3.1 Efecto de la terapéutica hormonal sustitutiva sobre la densidad mineral ósea oral	34
2.3.2 Efecto de la terapéutica hormonal sustitutiva sobre la pérdida dental	35
2.3.3 Efectos de la terapéutica hormonal sustitutiva en el periodonto	36
3. Osteoporosis	39
3.1 Epidemiología, etiología y factores de riesgo	39
3.2 Diagnóstico y clasificación	43
3.3 Osteoporosis a nivel de los huesos maxilares	46
3.4 Osteoporosis y pérdida dental	48
3.5 Osteoporosis y enfermedad periodontal	51
3.6 Otras implicaciones orales de la osteoporosis posmenopáusicas	58
3.7 Terapéutica de la osteoporosis	59
3.7.1 Terapéutica no-farmacológica	59
3.7.2 Terapéutica farmacológica	63
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	70
MATERIALES Y MÉTODOS	72
5.1 Población de estudio, tamaño y selección de la muestra	72
5.2 Protocolo de estudio	75
5.2.1 Cuestionario	75
5.2.2 Evaluación oral	78
5.2.3 Evaluación periodontal	79
5.2.4 Calibración del examinador	81
5.3 Análisis Estadístico	84
RESULTADOS	87
6.1 Análisis de las pérdidas	87
6.2 Caracterización de la muestra	87
DISCUSIÓN	105
7.1 Diseño del estudio y validez del hallazgo	105
7.2 Resultados obtenidos	107
CONCLUSIONES	121
BIBLIOGRAFÍA	123
ANEXOS	135

Lista de abreviaturas

ABL	Pérdida ósea alveolar
AINES	Anti-inflamatorios no esteroideos
ANOVA	Análisis de varianza
ANCOVA	Análisis de covarianza
BOP	Sangrado al sondaje
CAL	Pérdida de inserción clínica
CAO-D	Índice de dientes cariados, ausentes y obturados
CPTIN	Índice periodontal comunitario de las necesidades de tratamiento
C-RP	Proteína C reactiva
CTX	Telopéptido C del colágeno tipo I
DA	Dientes ausentes
DE	Desviación estándar
DEXA	Absorciometría radiológica de dupla energía
DMO	Densidad mineral ósea
DMO-O	Densidad mineral ósea oral
DOA	Densidad ósea alveolar
E ₂	Estradiol
E ₂ ⁺	Estrógeno suficiente
E ₂ ⁻	Estrógeno deficiente
FGF	Factor de crecimiento derivado de los fibroblastos
FSH	Hormona foliculoestimulante
GC	Grupo control
GE	Grupo de estudio
IC	Intervalo de confianza
IG	Índice gingival
IL	Interleukina
IMC	Índice de masa corporal
IP	Índice de placa
LH	Hormona lúteoestimulante
LP	Ligamento periodontal
LPS	Lipopolisacárido
MCSF	Factor de estimulación de colonias de macrófagos
MMP's	Metaloproteinasas de la matriz
MO	Masa ósea
NHANES	<i>National Health and Nutrition Survey</i>
NF-kB	Factor nuclear kb
NS	No significativo
OMS	Organización Mundial de Salud
ONMB	Osteonecrosis de los maxilares asociada a los bifosfonatos
OP	Osteoporosis

Lista de abreviaturas

OPG	Osteoprotegerina
OPPM	Osteoporosis post-menopáusica
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PMN's	Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PIC	Pérdida de inserción
PS	Profundidad al sondaje
PTH	Hormona paratiroidea
SERM	Modulador selectivo de los receptores de estrógeno
SPODOM	<i>Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas</i>
SPR	<i>Sociedade Portuguesa de Reumatologia</i>
RANKL	Ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B
REC	Recesión gingival
RP	Radiografía panorámica
THS	Terapia hormonal sustitutiva
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
WHI	<i>Women's Health Initiative.</i>

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad periodontal es una enfermedad de gran prevalencia de la que, cada vez más, existen argumentos a favor de la relación entre determinadas patologías sistémicas y esta enfermedad periodontal, en una correspondencia que puede ser bidireccional^(1, 2). La osteoporosis es más frecuente en las mujeres que en los hombres. Particularmente, las mujeres tienen un mayor riesgo de osteoporosis después de la menopausia⁽³⁾.

Con el aumento de la esperanza media de vida, existirán cada vez más mujeres en la menopausia, y este constituirá un periodo cada vez más largo de sus vidas^(4,5). En este periodo existe una reducción drástica en la producción de estrógenos, siendo ésta considerada como una de las principales causas de osteoporosis^(3,6,7). Los maxilares pueden ser una de las zonas donde estas alteraciones se manifiestan en primero lugar. A pesar de su etiología diferente, la osteoporosis y la periodontitis son dos enfermedades que comparten en común la pérdida ósea, con un carácter generalizado y localizado, respectivamente⁽⁸⁻¹⁰⁾. Se ha sugerido que la osteoporosis/osteopenia podría funcionar como un factor agravante de la enfermedad periodontal, aumentando la pérdida ósea inducida por la periodontitis^(3, 9, 11, 12). Además de su efecto sobre el tejido óseo, los estrógenos pueden ejercer un efecto sobre otros componentes del periodonto, sobre todo la encía y el ligamento periodontal⁽¹³⁾.

Mientras que por un lado, los estrógenos pueden aumentar el riesgo de periodontitis promoviendo el crecimiento de ciertas bacterias; por otro lado, al disminuir la síntesis de prostaglandinas se produciría una disminución en la inflamación gingival⁽¹⁴⁾.

En la literatura científica se hace referencia a la asociación entre la deficiencia de estrógenos, la osteopenia/osteoporosis y la progresión de la enfermedad periodontal. Sin embargo, a pesar de la creciente evidencia, hasta la fecha no ha sido establecida ninguna asociación evidente entre ellas. Así, los datos existentes no permiten evaluar la extensión de esta asociación, ni su significado clínico^(3, 11, 15, 16).

Dado que los datos siguen siendo insuficientes para extraer conclusiones definitivas, se considera oportuna la realización de este estudio. El establecimiento de una asociación clara, tendría un impacto relevante en la práctica clínica, contribuyendo a orientar los diagnósticos y tratamientos de un modo más preciso y efectivo.

INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad periodontal

1.1 Epidemiología, etiología y factores de riesgo

Epidemiología

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología multifactorial causada por la infección de los tejidos de soporte del diente ⁽¹⁷⁻²⁰⁾. De todas las formas de enfermedad periodontal destructiva, la periodontitis crónica es la más común y puede ocurrir a cualquier edad, aunque es más frecuente en adultos y ancianos ⁽²¹⁾. Actualmente existe un consenso de que no todos los casos de gingivitis progresan a periodontitis ⁽²²⁻²⁴⁾.

La prevalencia de la enfermedad periodontal es muy variable, dependiendo de las poblaciones estudiadas, lo que en parte puede explicarse por el diferente grado de exposición a los factores etiológicos y de riesgo, pero también puede estar relacionada con las diferentes definiciones y métodos de medición de la enfermedad periodontal utilizados ⁽²¹⁾.

De acuerdo con algunos autores, las formas más graves y generalizadas de enfermedad periodontal están presentes en aproximadamente el 10-50% de la población, mientras que, las formas más leves o moderadas, están presentes en la mayoría de los adultos y pueden afectar a cerca de 75% de la población ⁽²²⁾. No obstante, los estudios epidemiológicos más recientes observan una prevalencia mucho menor que los estudios más antiguos ⁽²³⁾.

Para *Sheiham & Netuveli* (2002), en la mayoría de los casos, la progresión de la enfermedad periodontal es lenta, y si por un lado las formas más leves de la enfermedad periodontal tienen una amplia distribución en la población, las formas más graves son mucho menos comunes. Según estos mismos autores, en las últimas décadas se ha observado una mejora de las condiciones periodontales en Europa ⁽²²⁾.

Etiología

Inicialmente, la placa bacteriana fue considerada como el principal factor etiológico en el desarrollo de la enfermedad periodontal (hipótesis de la placa no específica)^(20, 25). Según esta teoría, cualquier bacteria podría estar implicada en el desarrollo de la periodontitis.

Más tarde, se consideró que sólo un grupo limitado de bacterias como la *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus* y *A. actinomycetemcomitans*, entre otras, estarían implicadas en la infección periodontal^(19,20,26-28). Posteriormente, se demostró que la placa se organiza y forma una biopelícula, y que aproximadamente la mitad de la ésta se compone de especies bacterianas no cultivables⁽²⁰⁾. Se constató que además de la presencia de determinadas bacterias, es necesario un hospedador susceptible para el desarrollo de la enfermedad^(2, 20, 27, 28).

La susceptibilidad a la enfermedad periodontal es muy variable entre los individuos que albergan las mismas especies de patógenos periodontales⁽²⁸⁾. Esta variabilidad en la susceptibilidad se atribuye sobre todo a factores genéticos, siendo que, actualmente no existen métodos fiables para predecir la susceptibilidad a la enfermedad periodontal⁽²⁰⁾.

La infección periodontal se inicia con la colonización y crecimiento de un pequeño número de microorganismos anaerobios *gram* negativos y de espiroquetas⁽²⁾. Los antígenos y otros productos bacterianos estimulan una reacción inflamatoria local y la activación del sistema inmune^(17, 20). Esta reacción inflamatoria frente a la placa bacteriana resulta en la liberación de diversas citoquinas (IL-1, IL-6, TNF- α), responsables por la propagación de la respuesta en los tejidos gingivales^(1, 20, 27, 29-31).

Estas citoquinas pro-inflamatorias activan la expresión de una proteína - el receptor activador del factor nuclear *kappa B* (RANKL) - que es un inductor de la osteoclastogénesis⁽³¹⁾. Además, las enzimas producidas por los leucocitos polimorfonucleares (elastasa, glucuronidasa) y por las bacterias (colagenasas, metaloproteinasas) también desempeñan un papel importante en la destrucción de los tejidos periodontales^(17, 20, 27, 29).

Sí la inflamación no es controlada, se produce una migración apical del epitelio de unión y una destrucción del tejido conjuntivo y hueso alveolar, con la consecuente formación de

bolsas periodontales^(2, 27, 31). La creación de estas bolsas facilita la progresión apical de las bacterias, y un aumento en la proporción de las bacterias anaerobias^(17,27).

El reconocimiento de que la periodontitis implica un componente inflamatorio y metabolismo óseo alterado, ha llevado al desarrollo de un nuevo campo de investigación denominado “osteoinmunología”. Este campo de investigación, que reúne varias áreas de estudio como la inmunología y la biología, surgió hace aproximadamente una década y ha contribuido en gran medida a una mejor comprensión de la enfermedad y al desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos⁽³¹⁾.

En última instancia, la reacción del hospedador a las bacterias es el principal responsable de la destrucción de los tejidos periodontales^(28, 29). Así, en los últimos tiempos se han propuesto varios enfoques terapéuticos que tienen en cuenta la modulación de la respuesta del hospedador como un complemento a los tratamientos antimicrobianos clásicos (figura 1)^(1, 17, 18, 29, 32). De éstos, sólo la doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas forma parte del arsenal terapéutico habitual, estando el uso de otros fármacos limitado a los ensayos clínicos⁽¹⁾.

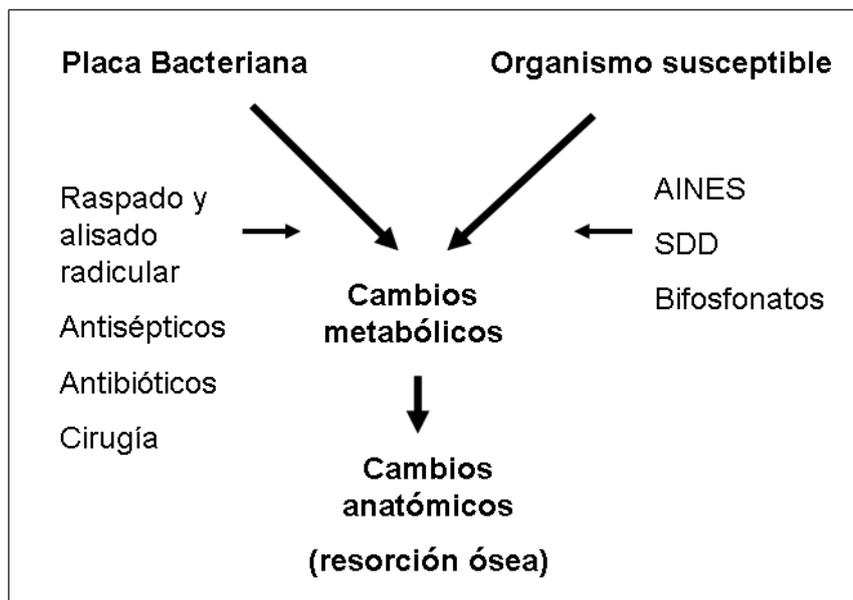


Figura 1 - Esquema simplificado de la relación del tratamiento periodontal con la etiología de la periodontitis. AINES - antiinflamatorios no esteroides, SDD - doxiciclina en dosis sub-antimicrobiana. [Adaptado de *Jeffcoat* (1993)].

En el futuro es posible que surjan tratamientos que interfieran con el sistema RANKL-OPG, disminuyendo el nivel de RANKL y aumentando su inhibidor, la OPG⁽³¹⁾. Sin

embargo, el control de placa a través de una correcta higiene bucal sigue siendo el factor clave en el mantenimiento a largo plazo del hueso alveolar ⁽¹⁸⁾.

Factores de riesgo

Según algunos autores, la pérdida ósea y la pérdida de inserción son discontinuas, con periodos de actividad intercalados con periodos de inactividad, aunque no existe un consenso pleno sobre este hecho ^(18, 33). Así, es importante conocer las condiciones y los factores sistémicos capaces de modificar la prevalencia, severidad y progresión de la enfermedad periodontal.

Los factores de riesgo son parte de la cadena causal de la enfermedad, y su presencia implica un aumento directo en la probabilidad de ocurrencia de una enfermedad ⁽²⁷⁾. Los marcadores o indicadores de riesgo, como su nombre indica, sirven como marcadores de la evolución de una enfermedad, y aunque las personas que presentan un indicador de riesgo en particular puedan tener un mayor riesgo de presentar dicha enfermedad, ellos no forman parte de la cadena causal ⁽²⁷⁾.

Los factores de riesgo de la enfermedad periodontal pueden ser innatos, adquiridos o ambientales. Entre los factores de riesgo actualmente aceptados se encuentran: edad, presencia de bacterias específicas, tabaquismo, factores genéticos, factores locales, y enfermedades sistémicas que puedan alterar la respuesta del hospedador ^(2, 18, 19, 27, 34-37). De todos estos, el tabaquismo es el factor de riesgo modificable más importante ^(2, 19, 28).

El sexo, raza/etnia, nivel socioeconómico, nivel educativo, estado civil e índice de masa corporal también parecen estar relacionados con el estado periodontal, y pueden considerarse indicadores de riesgo de la enfermedad periodontal, pero los resultados de los estudios no son unánimes ^(13, 16, 19, 21, 22, 27, 28, 34, 38).

En algunas poblaciones, estos factores pueden estar relacionados entre sí, como es el caso de la raza, el nivel socioeconómico y la nutrición. No obstante, las diferencias raciales también pueden traducir un riesgo genético diferente ^(19, 21).

La prevalencia y severidad de la pérdida de inserción aumentan con la edad, aunque no está claro si esto se debe a un mayor riesgo para los individuos de edad avanzada o por un

efecto acumulativo de la edad ^(19, 21-23, 27). Con el envejecimiento se producen cambios fisiológicos en el periodonto. Sin embargo, estos cambios no provocan por sí mismos, un aumento de la pérdida de inserción ⁽¹⁹⁾. A pesar de la disminución del nivel de inserción periodontal con la edad, la destrucción periodontal avanzada afecta sólo a una pequeña parte de la población ⁽²³⁾.

Varios autores han sugerido que las hormonas sexuales pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad periodontal, y podrían explicar, al menos en parte, algunas de las diferencias relacionadas con el sexo ^(13, 19). Las hormonas sexuales no son por sí solas suficientes para producir cambios gingivales, aunque pueden alterar la respuesta de los tejidos periodontales a la placa y contribuir indirectamente a la enfermedad periodontal.

La naturaleza multifactorial de la enfermedad periodontal está bien establecida, y aunque la osteoporosis no sea un factor causal, podría actuar como un importante modificador del curso de la enfermedad periodontal, influyendo en la tasa de resorción del hueso alveolar ⁽³⁹⁾.

Lang (1990) sugiere que desde el punto de vista socioeconómico, el objetivo de las estrategias para el tratamiento de la enfermedad periodontal deben pasar por la identificación de los pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad, en lugar de intentar tratar a todos los individuos de la comunidad ⁽²³⁾. De ahí la importancia de los estudios para aclarar los factores de riesgo para la enfermedad periodontal.

1.2 Clasificación y diagnóstico

Clasificación

La clasificación actualmente aceptada por la *American Academy of Periodontology* (AAP) fue desarrollada en 1999 durante el *International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions* (tabla 1) ⁽⁴⁰⁾.

Tabla 1- Clasificación de las enfermedades periodontales [adaptado de Armitage (1999)].

- Gingivitis
 - Periodontitis Crónica
 - Periodontitis Agresiva
 - Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas
 - Enfermedades periodontales necrotizantes
 - Abscesos del periodonto
 - Periodontitis relacionada con lesiones endodónticas
-

El término más amplio -enfermedad periodontal- incluye otras condiciones, tales como la gingivitis, una condición reversible, no destructiva, que se diagnostica por la presencia y extensión de la inflamación gingival, medida a través del sangrado al sondaje ^(2, 41).

La propia clasificación reconoce lo efecto de las hormonas sexuales sobre el periodonto ^(13, 14). Así, en las gingivitis modificadas por factores sistémicos, encontramos la gingivitis asociada con la pubertad, el ciclo menstrual y el embarazo. Además de la gingivitis asociada a los cambios fisiológicos en los niveles hormonales, hay también las relacionados con el uso de suplementos hormonales (anticonceptivos orales), que están bien documentadas en la literatura ⁽¹⁴⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la periodontitis se basa en la presencia y la profundidad de las bolsas periodontales, pérdida de inserción, patrón/grado de pérdida ósea alveolar, o en una combinación de todas estos parámetros ^(19, 24). Además de estos factores, se tienen en cuenta en la formulación del diagnóstico otras características del paciente como la edad y la presencia de enfermedades sistémicas ^(40, 41).

La pérdida de hueso alveolar es un de los principales indicadores de la enfermedad periodontal, particularmente evidente en los individuos con mala higiene bucal y falta de acceso a la atención sanitaria ⁽⁴²⁾. Muchos de los estudios que evalúan la relación entre la enfermedad periodontal y la menopausia utilizan la pérdida de inserción (CAL) como

medida indirecta de la pérdida de hueso alveolar (ABL), mientras que otros tratan de hacer una medición directa. Lo ideal es la medición de ambos parámetros, ya que la relación entre la pérdida de hueso alveolar y la pérdida de inserción es un fenómeno complejo ^(34, 43).

Pilgram et al. (1999) evaluaron la relación entre la pérdida ósea y la profundidad al sondaje (PS) en un grupo de 85 mujeres postmenopáusicas con buena salud oral, que formaban parte de un estudio sobre la terapia hormonal sustitutiva (THS). Al cabo de dos años, los autores encontraron una débil correlación entre estas dos variables, probablemente porque a la pérdida del hueso alveolar le precede la pérdida de inserción. Por otra parte, una vez que las participantes en este estudio tenían una buena salud oral y cuidados profilácticos al año, los autores atribuyen las diferencias a los cambios en la salud ósea en general y no a la enfermedad periodontal. Sin embargo, esta pérdida de masa ósea podría atribuirse a lo propio envejecimiento ⁽⁴³⁾.

De acuerdo con *Sheiham & Netuveli* (2002) las personas con una edad más avanzada tienen una peor condición periodontal, existiendo evidencia de una relación entre la edad y la enfermedad periodontal, que resulta de los efectos acumulativos y no del envejecimiento en sí ⁽²²⁾. En sentido contrario, *Hutner et al.* (2009) creen que el envejecimiento se asocia con varios cambios en la estructura y en la respuesta de los tejidos periodontales, que incrementan la pérdida ósea en los pacientes ancianos con enfermedad periodontal. Estos autores creen que estos efectos pueden estar asociados con cambios en la proliferación y diferenciación de los osteoblastos y los osteoclastos, aumento de la respuesta de los tejidos periodontales con una mayor producción de citoquinas, y alteraciones endocrinas sistémicas derivadas del envejecimiento. Para este grupo de investigadores, a pesar de una pérdida de inserción/pérdida ósea moderada ser muy común en los ancianos, una pérdida de inserción severa (> 6 mm.) o una pérdida ósea severa (> 50%) en más de un diente, no es una consecuencia natural del envejecimiento. Los autores enfatizan que en los adultos sanos, la edad, por sí sola, no conduce a una pérdida de inserción significativa del punto de vista clínico ⁽³⁶⁾.

Otros autores también han sugerido que la pérdida ósea alveolar asociada con la edad es independiente de la etiología infecciosa, y que en comparación con la pérdida ósea causada por la enfermedad periodontal, la pérdida ósea debido al envejecimiento tiene una

magnitud mucho menor, y difícilmente constituye una razón para la pérdida de dientes en personas sanas ⁽⁴⁴⁾.

Streckfus et al. (1999) observaron una relación entre la pérdida de hueso alveolar (determinada radiográficamente) y la edad, en individuos caucasianos y afroamericanos. En un estudio en 229 hombres y mujeres, este grupo de investigadores observó una pérdida de hueso alveolar de 0,38 mm. por década en los sujetos con una buena higiene bucal, pero en los casos en que existía una mala higiene oral, la pérdida de hueso ocurrió a una tasa de 0,89 mm. por década, poniendo en riesgo la dentición. Entre la tercera y quinta década hubo un rápido aumento en la tasa de pérdida de masa ósea, con una estabilización después de los 60 años, justificada, según los autores, por la pérdida de los dientes más susceptibles. Estos resultados sugieren que la pérdida ósea, aunque no se pueda prevenir, puede ser mitigada mediante la práctica de una correcta higiene bucal. Una de las situaciones que pueden influir en la pérdida de hueso alveolar es la extracción de los dientes adyacentes. Sin embargo, en el mismo estudio, los autores no observaron una contribución significativa del número de dientes perdidos, género y raza en la pérdida de hueso alveolar ⁽⁴⁴⁾.

Estos resultados son reforzados por *Takaishi* (2005), que encontró un valor similar para la pérdida de hueso alveolar (0,95 mm.), en las mujeres entre 50-69 años ⁽⁴⁵⁾.

Brennan et al. (2008) observaron que la densidad ósea sistémica y la presencia de *Tannerella forsythensis* están asociados con la pérdida de hueso alveolar en las mujeres postmenopáusicas con menos de 70 años ⁽⁴⁶⁾. En un estudio anterior (2007), el mismo grupo de autores examinó la asociación entre la pérdida de hueso alveolar y la presencia de infección, en una amplia comunidad de mujeres postmenopáusicas con niveles variables de enfermedad periodontal (n=1256), observando que la infección por *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *P. intermedia* y *C. rectus* se asocia con una mayor probabilidad de pérdida ósea oral (medida por la altura de la cresta ósea alveolar) después del ajuste para la edad, tabaquismo y nivel socioeconómico. Además, verificaron que el índice de masa corporal es un modificador de esta asociación, y que las mujeres con sobrepeso y infección por *T. forsythensis* son más propensas a presentar una pérdida de hueso alveolar ⁽²⁶⁾.

1.3 Efecto de las hormonas sexuales sobre el periodonto

La homeostasis del periodonto es un proceso complejo, que puede ser en parte influenciado por el sistema endocrino ^(14, 47). Las hormonas sexuales juegan un papel importante en la manutención de la integridad del esqueleto, incluyendo el hueso alveolar ⁽⁷⁾. Se especula que es necesaria una presencia de niveles normales de estrógenos en la circulación para la protección del periodonto ⁽¹³⁾. Las fluctuaciones en los niveles de las hormonas sexuales se han asociado con varios cambios en el periodonto, en diferentes periodos de la vida de la mujer: pubertad, embarazo y menopausia, incluso cuando los niveles de la placa se mantienen constantes ^(14, 39, 47).

Se sabe que las mujeres son muchos más susceptibles a los desequilibrios hormonales a lo largo de su vida que los hombres. No obstante, las diferencias entre ambos sexos en relación a la enfermedad periodontal no están del todo aclaradas ⁽¹³⁾.

De las diversas hormonas sexuales, los estrógenos (figura 2), la progesterona y la testosterona han sido las más involucradas en esta relación con la enfermedad periodontal ^(13, 47). Los principales estrógenos naturales son la estrona, el estradiol y el estriol. El estradiol, es el estrógeno más potente y más abundante en las mujeres premenopáusicas, siendo secretado por los ovarios, la placenta y los tejidos periféricos. La estrona, el estrógeno más abundante en las mujeres posmenopáusicas también es secretada por el ovario, pero la fuente principal es la conversión periférica (extragonadal) de androstenediona ⁽⁴⁷⁾.

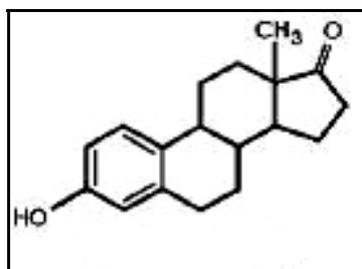


Figura 2 - Estructura química del estrógeno. Las hormonas sexuales son derivadas del colesterol, compartiendo una estructura común de tres anillos con seis átomos de carbono.

Hay varios estudios que demuestran la presencia de receptores para las hormonas sexuales a nivel gingival ^(14, 47-51). *Lewko & Anderson* (1986) describieron la existencia de receptores

con alta afinidad para los estrógenos, las progestinas y los glucocorticoides en células del ligamento periodontal cultivadas, postulando que el ligamento periodontal podría funcionar como un órgano diana para los estrógenos⁽⁵⁰⁾.

Los receptores del estrógeno están localizados en la capa basal y espinosa del epitelio gingival, en los fibroblastos de la lámina propia y en el endotelio de los vasos sanguíneos. Por otra parte, la presencia de los mismos en células *osteoblast like* proporciona un mecanismo para la acción directa de los estrógenos en el hueso⁽¹³⁾. Según algunos estudios *in vitro*, los estrógenos también afectan a los queratinocitos y a los fibroblastos del tejido gingival, siendo sus acciones mediadas por un receptor intracelular específico. Este receptor forma un complejo con la hormona, que actúa en el núcleo de la célula, afectando la regulación de la transcripción de ciertos genes^(47, 49).

Datos recientes indican que existen dos tipos de receptores de estrógeno, el ER- α que no se encuentra presente a nivel oral y el ER- β que está ampliamente distribuido por el epitelio gingival y en las glándulas salivales^(48, 52).

Debido al papel desempeñado por los estrógenos en la maduración del epitelio oral, varios autores han sugerido que la deficiencia de esas hormonas podría alterar la respuesta a los productos de la placa bacteriana, mediante la alteración de los mecanismos de defensa del hospedador⁽⁴⁷⁾. Shu et al. (2008) demostraron en un estudio *in vitro*, que los estrógenos puede jugar un papel importante en la modulación de la respuesta de los tejidos periodontales frente a los lipopolisacáridos bacterianos, disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias y aumentando la producción de OPG⁽⁵³⁾. Pero, una vez que los estudios muestran diferencias en la respuesta del periodonto frente a los estrógenos entre diferentes especies, y dentro de cada especie en diferentes periodos del desarrollo, se comentarán sobre todo estudios *in vivo* realizados en humanos.

Varios trabajos demuestran que los estrógenos influyen en la diferenciación del epitelio escamoso estratificado, en la síntesis y mantenimiento del colágeno, en la producción de líquido del surco y en la microcirculación gingival^(39, 47, 54). Además, los estrógenos tienen propiedades antiinflamatorias, y por encima de las dosis fisiológicas, pueden disminuir la síntesis de prostaglandinas en el tejido gingival⁽⁵⁵⁾.

La acción de los estrógenos a nivel del tejido óseo puede ser ejercida directamente a través de los receptores de estrógenos en los osteoblastos y los osteoclastos, o indirectamente a

través de su efecto sobre el colágeno ⁽⁵⁶⁾. Los principales efectos de los estrógenos sobre el periodonto están representados en la tabla 2.

Tabla 2 - Efectos del estrógeno sobre el periodonto [adaptado de *Mascarenhas et al.* (2003)].

Inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias por la médula ósea
Reducción de la inflamación mediada por las células T
Supresión de la producción de leucocitos por la médula ósea
Inhibición de la quimiotaxis de los PMN's
Estimulación de la fagocitosis por los PMN's
Reducción de la inflamación gingival

Los mecanismos específicos no son están claros, pero algunos estudios en animales sugieren que los estrógenos pueden aumentar la tasa de reclutamiento, diferenciación, actividad y vida media de los osteoblastos, mediante la reducción de la apoptosis ⁽⁵⁶⁾. Por otro lado, se ha demostrado recientemente que los estrógenos inhiben la formación de células tipo *osteoclast like*, inducidas por los fibroblastos del ligamento periodontal ⁽⁵²⁾.

La progesterona, producida por el cuerpo lúteo, placenta y la corteza suprarrenal también ejerce un efecto directo sobre el periodonto (tabla 3) ^(13, 14, 47). Esta hormona puede competir con los glucocorticoides por el mismo receptor a nivel de los osteoblastos, e inhibir la osteoporosis inducida por los glucocorticoides. La reducción en la densidad ósea después de la menopausia puede resultar de la combinación de la supresión del efecto de *down regulation* de los osteoclastos por los estrógenos, y del aumento de la inhibición del cortisol sobre los osteoblastos secundaria a la disminución de progesterona en circulación ⁽¹³⁾.

Tabla 3 - Efectos de la progesterona sobre el periodonto [adaptado de *Mascarenhas et al.* (2003)].

Aumento de la producción de prostaglandinas
Aumento de los PMN's y PGE ₂ en lo fluido del surco
Alteración en la síntesis de colágeno
Reducción de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides
Alteración de lo metabolismo de los fibroblastos del LP
Aumento de la permeabilidad vascular

Hay dos tipos principales de andrógenos: la de-hidrotestosterona producida por las gónadas y la de-hidroepiandrosterona producida por las glándulas suprarrenales ^(13, 14, 47). Varios estudios muestran la presencia de receptores para esta hormona a nivel del periodonto, y sus efectos diversificados están recogidos en la tabla 4, siendo uno de los más importantes, su influencia en el mantenimiento de la masa ósea ⁽¹³⁾.

Tabla 4 - Efectos de la testosterona sobre el periodonto [adaptado de *Mascarenhas et al.* (2003)].

Estimula la síntesis de matriz por los osteoblastos y fibroblastos del LP
Estimula la proliferación y diferenciación de los osteoblastos
Reduce la producción de IL-6 durante los procesos inflamatorios
Aumenta la concentración de OPG
Inhibe la secreción de prostaglandinas

Varios autores sugieren que las hormonas sexuales pueden alterar la respuesta del periodonto frente a la placa bacteriana ⁽¹⁴⁾, pero es importante señalar que esta relación entre las hormonas sexuales y la enfermedad periodontal no está clara, incluso en mujeres embarazadas, donde hay datos controvertidos. Sin embargo, se ha demostrado que varias bacterias orales son capaces de metabolizar diversas hormonas sexuales *in vitro* ⁽⁵⁵⁾. En el tejido gingival inflamado existe un aumento del metabolismo de la progesterona, y el *T. denticola*, *P. intermedia*, y *P. gingivalis* son capaces de utilizar los esteroides derivados del hospedador como factor de crecimiento, en un fenómeno que se cree que esté relacionado con su virulencia ⁽⁵⁷⁾.

Todavía, es esencial llevar a cabo más estudios para comprender estas interacciones entre las hormonas sexuales, los tejidos periodontales y las bacterias orales ⁽⁵⁷⁾.

2. Menopausia

2.1 Consecuencias sistémicas de la menopausia

La menopausia es definida como la cesación completa y permanente de la menstruación, y ocurre normalmente entre los 45-55 años ^(14, 58). La mayoría de los estudios consideran por definición que una mujer está en la menopausia cuando tuvo su último periodo menstrual hacia más de 12 meses ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

La edad a la que la menopausia acontece está influenciada por varios factores, en particular el IMC, número de hijos y el consumo de tabaco, siendo que, las fumadoras alcanzan la menopausia aproximadamente un año antes en comparación con las no fumadoras ^(59, 60). Un número menor de mujeres entra en la menopausia después de la remoción bilateral de los dos ovarios. Este procedimiento se hace normalmente para la prevención del cáncer de ovario, o junto con una histerectomía realizada en consecuencia de una enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis o sangrado anormal ⁽⁶⁰⁾.

En las mujeres premenopáusicas el principal estrógeno circulante es el 17β -estradiol, producido por los ovarios ^(13,14,47). Cuando las mujeres se aproximan de la menopausia, los niveles de estrógenos comienzan a caer y empiezan a surgir ciclos menstruales irregulares y cambios en el flujo ^(13,14,58,60). El periodo de transición entre la presencia de ciclos menstruales regulares y la amenorrea completa puede variar de uno a once años, con una media de cuatro años. Este periodo de tiempo entre la presencia de ciclos menstruales irregulares y su cese se refiere a menudo como perimenopausia ^(13, 60). Durante este periodo se produce una disminución significativa en la producción de estradiol y progesterona, y la estrona se convierte en la hormona más importante. La disminución de estrógenos plasmáticos suprime la realimentación negativa que éstos han sobre la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) ^(13, 58).

El aumento en el nivel de la FSH y LH es considerado como una de las principales causas de los síntomas menopáusicos ^(58,60). Otro trastorno endocrino secundario que se produce en la menopausia es el aumento de la producción de androstenediona por la glándula suprarrenal, compensando en parte la deficiencia de estrógenos, a través de la conversión a estrona a nivel de lo tejido adiposo. La producción de estas hormonas tiene una mayor o menor importancia dependiendo de la cantidad de tejido adiposo existente ^(13, 14, 58, 60).

Al mismo tiempo, la tiroides puede sufrir un aumento en su función (hipertiroidismo climatérico), llevando a una mayor producción de calcitonina, que regula el depósito de calcio en los huesos ⁽⁵⁸⁾. Del mismo modo, las glándulas paratiroides pueden experimentar un aumento de su actividad, contribuyendo a los cambios en el metabolismo del calcio y fósforo. Estos cambios provocan una disminución en la absorción intestinal de calcio y el aumento de calcio en la orina ⁽⁵⁸⁾.

La menopausia no es una enfermedad, pero puede estar asociada con complicaciones clínicas graves ^(4,14). Alrededor del 75% de las mujeres desarrollan síntomas incómodos durante la transición a la menopausia ⁽⁶⁰⁾. Las manifestaciones clínicas son variables, considerándose que muchos de los síntomas pueden tener un trasfondo psicossomático. Por lo general, los síntomas vasomotores desaparecen espontáneamente en 2 a 4 años después de la entrada en la menopausia ⁽⁶⁰⁾. A nivel sistémico se pueden desarrollar numerosas complicaciones (tabla 5), siendo la osteoporosis, por su frecuencia y consecuencias graves, una de las más importantes ^(4, 14, 60).

Tabla 5 - Manifestaciones sistémicas más frecuentes en la menopausia [adaptado de *Friedlander et al.* (2002)].

Generales

Sofocos
Sudoración excesiva

Cardiovasculares

Crisis hipertensivas
Taquicardia
Arritmias

Urológicas

Cistitis intersticial
Incontinencia
Infecciones

Óseas

Osteoporosis/osteopenia

Psicosomáticas

Neuralgias, parestesia
Cefaleas
Prurito
Insomnio
Depresión
Dificultad de concentración

2.2 Cambios orales en la menopausia

Manifestaciones orales en la menopausia

Además de una serie de cambios a nivel sistémico, la menopausia se acompaña de diversos cambios a nivel oral, y aunque no menos importantes, estos son a menudo relegados a un segundo plano frente a los cambios sistémicos ⁽⁶¹⁾.

Los principales síntomas orales asociados con la menopausia son: xerostomía, disgeusia, disestesia, disfagia, gingivitis atrófica o escamosa, síndrome de boca ardiente, mayor prevalencia de caries y enfermedad periodontal ^(14, 39, 47, 49, 51, 58, 60-62). Según *Aryeh et al.* (1996), estos síntomas pueden estar presentes entre un 40% a un 60% de las mujeres en la menopausia ⁽⁶¹⁾. Algunos estudios también documentan un aumento de otras enfermedades durante este periodo, como el liquen plano, penfigoide benigno de las mucosas y el síndrome de *Sjogren* ⁽⁵⁸⁾.

La mucosa oral tiene algunas similitudes con la pared vaginal: ambas están compuestas por epitelio escamoso estratificado y tienen un patrón de crecimiento descamativo ^(49,51). Sin embargo, es aún materia de controversia, si el epitelio oral muestra las mismas propiedades en respuesta a las hormonas sexuales ⁽⁴⁹⁾.

La glosodinia (*burning mouth syndrome*), es una de las alteraciones orales más frecuentes en la menopausia. Se caracteriza por un dolor intenso y espontáneo, tipo quemadura, que afecta sobre todo la lengua, pero también puede afectar los labios y las encías ^(58,60). A pesar de los síntomas intensos, no se detectan lesiones orgánicas que justifiquen la sintomatología, tal como no existe un factor etiológico definido; el diagnóstico clínico es por exclusión ^(58, 60). La glosodinia afecta preferentemente las mujeres (en una proporción de 3:1), lo que sugiere que la menopausia tiene un papel en su etiopatogenia ⁽⁵⁸⁾. Algunos estudios muestran que estos síntomas pueden mejorar con el uso de la terapia hormonal sustitutiva (THS)^(51,58,62). Es interesante observar que, en las mujeres que presentan resultados favorables con la THS, fueron identificados receptores para los estrógenos a nivel de la mucosa oral, a diferencia de las mujeres que no responden a la THS ⁽⁵¹⁾. Así, la identificación de los receptores de estrógeno por métodos inmunohistoquímicos podría ser útil para identificar los pacientes susceptibles de beneficiarse del uso de THS ⁽⁵¹⁾.

Se sabe que varias hormonas como la aldosterona o las hormonas sexuales tienen receptores a nivel de las glándulas salivales ^(42, 48, 61). Algunos estudios encuentran una reducción del flujo salival total asociado con la menopausia (*Yalcin et al. 2005*), mientras que otros no encuentran una correlación (*Tarkkila et al. 2008*), o encuentran simplemente una reducción en la producción de saliva en ciertas glándulas, como en la sublingual (*Streckfus et al. 1998*).

Todavía, es importante considerar que estos cambios también pueden estar asociados con la medicación tomada, y no sólo con las alteraciones psicológicas, neurológicas y vasomotoras resultantes de la menopausia ⁽⁶¹⁾. Hay una controversia similar sobre el efecto de la terapia de reemplazo hormonal en la producción de saliva, existiendo estudios que observan diferencias en la cantidad de saliva producida (*Yalcin et al. 2005*) y otros que no observan ningún cambio (*Streckfus et al. 1998*). La disminución del flujo salival ha sido implicada como la causa del mayor número de caries observada en estas mujeres, y también puede ser la responsable por los cambios en el gusto ⁽⁶⁰⁾. Curiosamente, el uso de los bifosfonatos, también se asoció con una disminución en la secreción salival ⁽⁶³⁾.

Aryeh y colaboradores (1996) describen que puede existir una discrepancia entre los síntomas y el flujo salival, siendo que algunos pacientes con un flujo muy bajo no tienen quejas, mientras que otros con un flujo normal presentan quejas. Esta sensación subjetiva (xerostomía) puede ser debida a cambios cualitativos indeterminados, a un desequilibrio entre las diversas glándulas o a una alteración de los receptores sensoriales en las superficies mucosas ⁽⁶¹⁾. Por otra parte, además de los cambios en el flujo salival, la menopausia puede estar asociada a cambios en su composición ⁽⁶¹⁾. Algunos estudios han encontrado cambios en las concentraciones de calcio, sodio, potasio, proteínas totales y IgA ^(61, 62), siendo que la concentración de calcio en la saliva podría estar relacionada con la salud dental y periodontal.

Paralelamente, algunas mujeres en la menopausia pueden desarrollar una gingivitis atrófica senil, caracterizada por una palidez de los tejidos gingivales; mientras que otras mujeres desarrollan una condición llamada gingivoestomatitis menopáusica, donde la encía se presenta fina, lisa, seca y brillante, y puede presentar palidez severa o un eritema intenso y facilidad para el sangrado ⁽⁶⁰⁾. Aunque existe cierta controversia, se piensa que las hormonas sexuales pueden estar implicadas en la aparición de estas lesiones, lo que

justifica las mejoras con la utilización de THS ⁽⁴⁷⁾. El adelgazamiento de las mucosas y tejidos gingivales puede requerir algunos cambios en las prácticas de higiene oral, requiriendo el uso de cepillos más suaves, pastas dentales menos abrasivas y enjuagues bucales sin alcohol ⁽⁵⁸⁾.

2.3 Terapéutica hormonal sustitutiva (THS)

Los estrógenos fueron aprobados como un suplemento hormonal para el tratamiento de los síntomas de la menopausia en los años cuarenta del siglo pasado, existiendo pruebas abundantes de que su utilización tiene un efecto protector contra la osteoporosis ^(4,7,55,63-65). Los estrógenos inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias que estimulan la resorción ósea como la IL-1, IL-6 y TNF- α , además de tener un efecto anti-inflamatorio ^(1, 35).

La THS puede ser administrada por vía oral o transdérmica, pero ambas formulaciones tienen desventajas, por lo que recientemente se ha presentado una forma de administración intra-nasal ⁽⁴⁾. Para las mujeres con útero, normalmente se utiliza una combinación de estrógeno y progesterona, mientras que en las mujeres donde se extirpó el útero, se utiliza el estrógeno aisladamente ^(66, 67). En la actualidad, la THS no es considerada una terapia de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (OPPM), estando su uso justificado sólo en los casos en que existen beneficios extra-esqueléticos (presencia de síntomas vasomotores y menopausia antes de los 40) ^(4, 64, 68, 69). Su uso debe ser precedido de una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio y el periodo de tratamiento no debe exceder los cinco años ⁽⁶⁹⁾.

Aproximadamente el 30-40% de las mujeres interrumpe el tratamiento durante el primer año, debido a efectos secundarios, o por miedo al cáncer de mama o de endometrio ^(4, 13, 60, 70). En la actualidad existen tratamientos de reemplazo hormonal con pequeñas dosis de estrógenos ($1/2$ o $1/4$ de la dosis tradicional), que también parecen inhibir los síntomas menopáusicos y la remodelación ósea, pero con menos efectos secundarios ⁽⁷⁾.

En un estudio longitudinal de seis años de duración, *Khastgir et al.* (2008) han demostrado, a través de biopsias transcorticales de la cresta ilíaca, que la administración de estrógenos a través de implantes subcutáneos en las mujeres posmenopáusicas es capaz de aumentar el volumen de hueso trabecular, aumentar la conectividad y grosor trabecular y aumentar el espesor de la cortical. Así, además del efecto en la supresión de la resorción ósea, los estrógenos pueden ejercer un efecto anabólico en mujeres con OPPM, aumentando el ciclo de vida de los osteoblastos y su actividad. Sin embargo, este efecto anabólico puede ocurrir sólo con dosis más elevadas, como las ofrecidas por los implantes subcutáneos ⁽⁵⁶⁾.

Se ha sugerido que la THS, además de su efecto beneficioso a nivel sistémico, puede tener un efecto positivo en la cavidad oral, disminuyendo la pérdida de hueso alveolar, la pérdida dental y promoviendo una mejora en varios parámetros periodontales. Así, ya que la THS ejerce su acción a través de diferentes mecanismos, se puede especular que su acción a nivel oral también se ejerce por vías diferentes ⁽⁷¹⁾. Los mecanismos precisos por los cuales los estrógenos contribuyen a la retención de los dientes aún se desconocen, pero se han propuesto las siguientes hipótesis: reducción de la resorción ósea, aumento de la densidad ósea y reducción de la inflamación de los tejidos periodontales ⁽⁷²⁾. Estos efectos podrían ocurrir a través de la inhibición de las metaloproteinasas de la matriz, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, la estimulación de los osteoblastos, la inhibición de los osteoclastos y otros mecanismos antiinflamatorios ^(53, 56, 71).

Hay varios estudios en animales que demuestran un efecto beneficioso de la THS a nivel oral ⁽²⁵⁾. Un grupo de investigadores evaluó el impacto de la deficiencia de estrógenos y su tratamiento (administración de estrógenos y calcitonina) en la pérdida ósea utilizando un modelo experimental de periodontitis en ratas. Además de verificar que la falta de estrógenos se asocia con un aumento del recambio óseo y aumento de pérdida ósea debido a la periodontitis, los autores también observaron que ni la administración de estrógenos o calcitonina pueden prevenir este efecto cuando esto está asociado a un proceso inflamatorio inducido por la placa. En este estudio, los estrógenos sólo fueron capaces de revertir los efectos de la pérdida ósea en ratas sin periodontitis ⁽²⁵⁾. De acuerdo con estos autores, el efecto sinérgico entre la acumulación de placa y la deficiencia de estrógenos puede ser explicado por un aumento en el nivel de RANKL y disminución de la OPG, resultado, respectivamente, de la estimulación por los LPS bacterianos y deficiencia de estrógeno ⁽²⁵⁾. Los resultados de este estudio son contrarios a los de *Anbinder et al.* (2006),

que no observaron diferencias en el estado periodontal de las ratas ovariectomizadas en comparación con el grupo de animales estrógeno suficientes, hecho que demuestra que, incluso en estudios con animales, los resultados no son unánimes⁽⁷³⁾.

A continuación, se analizará con mayor detalle los estudios en humanos sobre la THS y sus efectos sobre la densidad mineral ósea oral (DMO-O), la pérdida dental y la periodontitis.

2.3.1 Efecto de la terapéutica hormonal sustitutiva sobre la densidad mineral ósea oral

Varios autores han postulado que la deficiencia de estrógenos afecta a la remodelación ósea en áreas con procesos inflamatorios, como la observada en la enfermedad periodontal⁽³⁰⁾. Hay varios estudios en humanos que abordan los efectos de la THS sobre la densidad mineral ósea de los maxilares.

Payne et al. (1997), en un estudio longitudinal de un año de duración, compararon diversos parámetros orales entre un grupo de mujeres estrógeno suficiente (THS⁺) y un grupo de mujeres estrógeno-deficiente (THS⁻) entre los 45 y 60 años. Los autores observaron que las mujeres en el grupo THS⁺ mostraron un aumento de la densidad ósea, mientras que las mujeres en el grupo THS⁻ presentaron una pérdida de densidad ósea. Estos cambios fueron más prominentes en la región de los molares, lo que sugiere que, los factores locales juegan un papel importante. El efecto protector de los estrógenos en las mujeres más jóvenes puede ser más aparente en los dientes posteriores, mientras que en las mujeres mayores, este efecto puede ser más visible a nivel de los dientes anteriores, ya que un mayor número de dientes posteriores se perdieron por caries o fracturas⁽⁷⁴⁾. *Hildebolt et al.* (2004), en un estudio longitudinal de cinco años, también observaron que las mujeres que efectuaron THS y/o suplementos de calcio y vitamina D presentaban un aumento de la masa ósea de la mandíbula, siendo el efecto mayor para la TSH y durante los primeros 3 años del estudio⁽⁷⁵⁾.

Siguiendo la misma línea, *Civitelli et al.* (2002) demostraron que la THS puede aumentar significativamente la masa ósea alveolar y altura de la cresta ósea alveolar a través del tiempo; sin embargo, en su estudio no hubo diferencias significativas en los parámetros pérdida dental y número de dientes remanentes entre el grupo que recibió estrógenos

(conjugados o no con la progesterona) y el placebo. Esto puede ser justificado porque, durante el periodo de 3 años del estudio, ambos los grupos recibieron suplementos de calcio y vitamina D, y además, todos los participantes tenían un buen estado de salud general y bucal (sin periodontitis) y recibían cuidados dentales regulares. Cabe señalar que durante este estudio, la incidencia de efectos secundarios graves imputables a la THS fue mucho menor que el comunicado en otros estudios. Este grupo de autores considera que cuando hay enfermedad periodontal y mala higiene bucal, la pérdida ósea sistémica juega un papel menor en la pérdida de inserción⁽⁶⁵⁾.

2.3.2 Efecto de la terapéutica hormonal sustitutiva sobre la pérdida dental

Hay varios estudios que muestran que la prevalencia de edentulismo es mayor entre las mujeres^(72, 76), y que la deficiencia de estrógenos puede estar asociada con una mayor pérdida dental. Al mismo tiempo, otros estudios muestran que el uso de la THS se asocia a una mayor retención dental⁽²⁷⁾.

En un estudio prospectivo en una población de 42171 mujeres (*Nurses Health Study*), *Grodstein et al.* (1996) observaron que el riesgo de pérdida dental fue menor (<24%) en las mujeres que efectuaban terapia de reemplazo hormonal. Es importante destacar que el riesgo no se modificó con el tipo y duración de la THS, y que todos los tipos y dosis de estrógenos produjeron una disminución en el riesgo de pérdida dental; pero, curiosamente, la historia pasada de uso de estrógenos no disminuyó este riesgo⁽⁵⁵⁾.

De forma similar, los autores del estudio "*The Leisure World Cohort*", realizado en 3921 mujeres posmenopáusicas, también observaron una disminución en el riesgo de pérdida dental (<36%) entre las usuarias de estrógenos. El hecho de que en los estudios anteriores no se observara un efecto dependiente de la dosis y un incremento de la retención dental tras aumentar la duración de uso, sugiere que los resultados deben interpretarse con cautela. Los autores sugieren la posibilidad de que existan otros mecanismos en la relación estrógeno / pérdida dental.

En otro estudio con el objetivo de investigar los efectos de los estrógenos sobre la retención dental, altura y porosidad del hueso alveolar, *Taguchi et al.* (2004) concluyeron que los estrógenos pueden promover la retención de los dientes mediante el fortalecimiento de la inserción periodontal alrededor de los dientes, pero no por el aumento de la altura o la densidad ósea. Los autores observaron que las usuarias de estrógenos tienden a tener más dientes posteriores, aunque no hubo diferencias significativas en el número total de dientes, altura del hueso y la porosidad entre las usuarias y no usuarias ⁽⁷²⁾. A diferencia de *Grodstein*, observaron que el efecto estaba relacionado con el tiempo de uso de los estrógenos. El hecho de que los demás resultados de este estudio son diferentes de los obtenidos en algunos de los estudios citados anteriormente, puede estar relacionado con la edad relativamente joven de los participantes ⁽⁷²⁾.

Sin embargo, también hay resultados que apuntan en la dirección opuesta, por ejemplo, *Civitelli et al.* (2002) no observaron diferencias en la pérdida de dientes en las mujeres TSH⁺ en comparación con las TSH⁻ ⁽⁶⁵⁾. También se ha sugerido que la THS podría ser menos eficaz en los fumadores, ya que la nicotina estimula la producción de IL-6, activa los osteoclastos e interfiere con los efectos benéficos del estrógeno. Esto puede explicar, al menos en parte, el hecho de que tardan varios años hasta que la tasa de pérdida dental de ex-fumadores se iguale a la de los individuos que nunca fumaron ⁽⁸⁾.

2.3.3 Efectos de la terapéutica hormonal sustitutiva en el periodonto

Una cuestión que ha despertado un considerable interés es precisamente el efecto de la THS en la enfermedad periodontal. Varios autores han sugerido que los efectos de la THS no se limitan al tejido óseo, existiendo también una disminución de la inflamación de los tejidos gingivales y una disminución de la pérdida de inserción.

El grupo de *Reinhardt* (1999) fue el primero a observar una relación entre la deficiencia de estrógenos, el aumento de la producción local de mediadores de la resorción ósea (IL-1 β) y la pérdida progresiva del hueso alveolar. Este grupo de autores observó que las mujeres posmenopáusicas estrógeno-deficientes (E₂⁻) en tratamiento de soporte periodontal (después del tratamiento activo de una periodontitis moderada/grave), presentaban, en

comparación con las estrógeno suficientes (E_2^+), un aumento de 3 veces en la frecuencia de las zonas con pérdida ósea interproximal $\geq 0,4$ mm. al largo de un año, sugiriendo que la producción local de IL-1 β puede ser influenciada por los niveles de estrógeno ⁽⁷⁷⁾.

En otro estudio realizado por el mismo grupo, los autores observaron que las pacientes E_2^+ tenían más placa que las E_2^- , sin embargo no presentaban un aumento de la inflamación gingival ⁽³⁵⁾. Estos resultados sugieren que los estrógenos pueden inhibir la inflamación gingival en pacientes con periodontitis, y está de acuerdo con otros estudios que observan una inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α) por las células mononucleares en las mujeres E_2^+ . A pesar de en este trabajo el nivel de estrógenos no tiene influencia en la cantidad de sitios con pérdida de inserción en pacientes con y sin periodontitis, en el caso de pacientes con periodontitis, no fumadoras, con osteoporosis y E_2^- , había más sangrado al sondaje y una tendencia a presentar más sitios con una pérdida de inserción ≥ 2 mm. en comparación con las E_2^+ ⁽³⁵⁾.

Posteriormente, en un estudio transversal que utilizó la muestra del NHANES III, *Ronderos et al.* (2000) evaluaron la relación entre la enfermedad periodontal y la densidad mineral ósea del fémur, así como el efecto modificador de la terapia de reemplazo hormonal en esta asociación. Los autores observaron que las mujeres postmenopáusicas que referían haber recibido THS, tenían una pérdida de inserción inferior en comparación con aquellas que nunca la recibieron. Los datos de este estudio indican que, en la presencia de grandes cantidades de sarro, las mujeres con osteoporosis tienen un riesgo mayor de presentar una pérdida de inserción, y que este riesgo puede mitigarse mediante el uso de la THS, un hecho que según los autores es significativo del punto de vista clínico. Sin embargo, esta asociación entre la DMO y CAL no se observó para las mujeres con un índice de sarro bajo ⁽⁷⁸⁾.

Posteriormente, en un estudio transversal con 210 mujeres entre los 40 y 58 años, *Marcos et al.* (2005), llegaron a la conclusión de que la THS mejora la movilidad dental y la profundidad de sondaje. Pero al comparar el grupo de mujeres posmenopáusicas que efectuaba THS con el grupo que no efectuaba THS, no encontraron diferencias en relación a la recesión gingival ⁽⁷⁹⁾.

Hass et al. (2009), en un estudio transversal con 328 mujeres, observaron una mayor prevalencia de periodontitis en mujeres posmenopáusicas THS⁻, en relación con las THS⁺ y mujeres premenopáusicas. En este estudio, las mujeres THS⁻ eran dos veces más propensas a tener periodontitis que las demás ⁽⁸⁰⁾. Sin embargo, una vez más los resultados de los estudios son contradictorios. En un estudio con dos años de duración que comparó mujeres que efectuaban THS y mujeres que no efectuaban (n=161), el grupo de *Tarkkila* (2008) no observó diferencias en los parámetros bucodentales, periodontales y flujo salival entre las dos ramas del estudio ⁽⁷¹⁾. De igual modo, *Pallos et al.* (2006) no observaron una correlación entre la enfermedad periodontal, la osteoporosis y los niveles de estrógenos. No obstante, cabe señalar que en el grupo de mujeres posmenopáusicas, sólo cuatro pacientes presentaban osteoporosis ⁽⁸¹⁾. *Tarkkila et al.* (2010), en un estudio en 135 mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas señalaron que la THS no está relacionada con el estado de salud periodontal. Todavía, los autores observaron que el uso de THS se asocia con una reducción de los patógenos periodontales *P. gingivalis* y *T. forsythia* en bolsas ≥ 4 mm. El hecho de que las usuarias de THS se preocupan más con su salud puede conducir a un mejor nivel de higiene oral y atención dental en las mismas ⁽⁵⁷⁾.

Una vez más, la comparación de los diferentes estudios es difícil, ya que estos tienen diferentes diseños, métodos de muestreo y diferentes definiciones de la enfermedad periodontal. Además, diferentes combinaciones y formulaciones de las hormonas también pueden ejercer diferentes efectos sobre los tejidos periodontales y microbiota bacteriana oral ⁽⁵⁷⁾. No obstante, se puede afirmar que los efectos de los estrógenos están bien estudiados, y que hay un beneficio a nivel oral, sobre todo en la prevención de la pérdida ósea alveolar y pérdida dental ⁽⁸²⁾.

En virtud de su relación beneficio-riesgo desfavorable, especialmente en mujeres jóvenes, el uso de estrógenos sólo para el tratamiento de la periodontitis parece ser injustificado, aunque la incidencia de complicaciones graves como el cáncer de mama y eventos tromboembólicos varían mucho entre los estudios ^(6, 65, 83). Por otra parte, en las mujeres que tienen periodontitis y efectúan THS por otras razones, esto será un efecto importante a considerar. La decisión de proceder o no a la utilización de THS debe ser tomada conjuntamente por la mujer y su médico asistente ^(6, 7, 75).

3. Osteoporosis

3.1 Epidemiología, etiología y factores de riesgo

Epidemiología

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura ósea, con un consecuente aumento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a la fractura (*Consensus Development Conference, 1991*)⁽⁸⁴⁾. Constituye la enfermedad ósea metabólica más frecuente^(5, 6), y de acuerdo con la *Iberoamerican Society of Osteology and Bone Metabolism* (SIBOMM, 2009), más de 200 millones de personas en todo el mundo sufren de esta enfermedad⁽⁶⁷⁾. La prevalencia real de la OP es difícil de establecer, ya que es asintomática hasta la aparición de complicaciones⁽⁵⁾. Utilizando los criterios de la OMS, se estima que el 30% de las mujeres caucásicas sufre de OP, aumentando para un 50% si tenemos en cuenta las mujeres mayores de 70 años⁽⁵⁾.

Con el envejecimiento de la población debido al aumento de la esperanza de vida, se prevé un aumento exponencial en el número de pacientes con osteoporosis^(7, 39, 64, 85). En los Estados Unidos se estima que en 2020 habrá un aumento del 50% en la prevalencia de la osteoporosis / osteopenia⁽⁸⁶⁾. Hay algunos datos sobre la prevalencia de OP en Portugal, en artículos originales y de revisión (tabla 6), pero pronto se conocerán más datos, ya que hay varios estudios en curso⁽⁸⁷⁾.

Tabla 6 - Prevalencia de la osteoporosis en las mujeres portuguesas [adaptado de *Canhão et al.* (2005)].

Autores / año	n	Local de medición	Prevalencia OP (%) Puño	Prevalencia OP (%) C. Lumbar	Prevalencia OP (%) C. fémur
<i>Araújo et al.</i> 1997	5959	Puño	16,7		
<i>Pereira Silva et al.</i> 1999	1105	Columna e cuello del fémur		11,5 (20,6) *	1,4 (31,7) *
<i>Branco et al.</i> 1998	288	Puño	59		
<i>Aroso-Dias et al.</i> 1998		Columna e cuello del fémur		25**	29**

Nota: Los valores de referencia se calcularán a partir de la muestra de los estudios, salvo en los casos señalados (*) donde se utilizó la referencia del aparato. ** Este estudio utilizó la referencia de la población europea del estudio EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*).

La osteoporosis constituye un grave problema de salud pública debido al riesgo de fracturas óseas no traumáticas, especialmente de las vértebras, de la cadera y del antebrazo, que se asocian con una alta morbilidad y mortalidad ^(4,5,36,55,63,64,78,80,81).

Alrededor del 40% de las mujeres menopáusicas con más de 50 años sufre una fractura ósea durante su vida ^(7, 60, 85). Estas fracturas suelen deberse a traumatismos de baja energía, a menudo causadas por las caídas en el mismo plano y pueden ser mortales en el 10-20% de los casos ^(5, 66, 85). Las fracturas pueden causar: incapacidad funcional, dolor, pérdida de peso, deformidades, disminución de la fuerza y del movimiento, y complicaciones viscerales ^(5, 68).

Dos tercios de los pacientes con fractura de cadera nunca llegan a restaurar completamente la función motora y un 19% necesitan cuidados a largo plazo. Además, estas fracturas se asocian a un riesgo de mortalidad 2,8 a 4 veces mayor en los primeros seis meses después de la fractura⁽⁸⁸⁾.

Las fracturas osteoporóticas, además de la carga que suponen para el individuo y su familia, representan un gasto enorme para los sistemas de salud pública ^(3,7,69). Además de los gastos en el tratamiento de las fracturas, se deben añadir los costes indirectos de la pérdida de productividad de los pacientes y familiares ^(8, 68).

Etiología

La osteoporosis se caracteriza por un desequilibrio entre la resorción y la aposición ósea, con la consecuente disminución en la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del hueso cortical y trabecular ^(4,5,27,63,80). Algunos estudios muestran que la pérdida ósea asociada a la OP resulta sobre todo de la mayor actividad de los osteoclastos, en lugar de un aumento en su número ⁽⁸²⁾. La resorción ósea es más rápida que la formación (12 días vs. 3 meses), por lo tanto el aumento de la remodelación ósea total lleva a un saldo negativo ⁽⁸⁹⁾.

El esqueleto está compuesto de aproximadamente 80% de hueso cortical y el 20% de hueso trabecular, siendo que este último tiene una renovación (*turnover*) ocho veces superior a lo primero y puede sufrir grandes variaciones frente a diversos estímulos metabólicos ⁽⁹⁰⁾. A nivel histológico, en las mujeres con OP hay una reducción del espesor de la cortical y una

disminución del grosor y conectividad de las trabéculas del hueso esponjoso (figura 3) ^(83, 84).

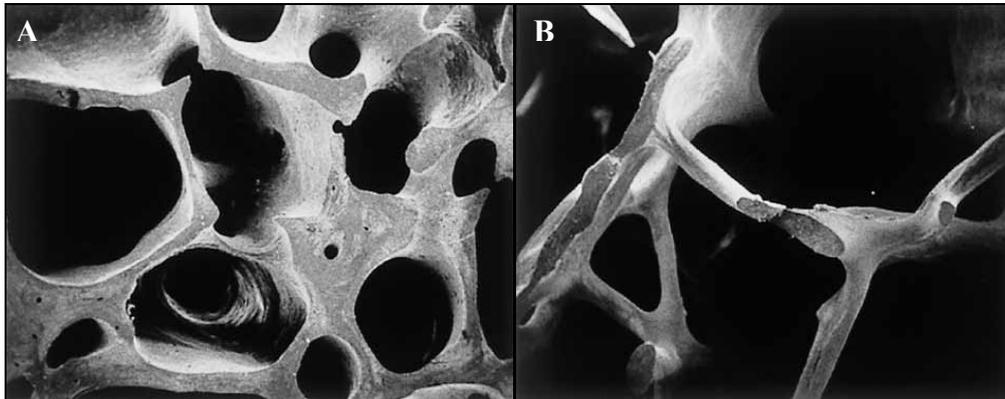


Figura 3 - a) Microscopía electrónica de un hueso normal obtenido por biopsia de la cresta iliaca b) hueso osteoporótico con la misma procedencia. Se observa una disminución en el grosor y el número de trabéculas y una perforación al centro [fuente: *Jeffcoat et al. (2000)*].

Estos cambios afectan a la solidez de los huesos, haciéndolos más susceptibles a las fracturas ⁽⁵⁾. Como se mencionó, la disminución de la secreción de estrógenos es uno de los factores etiológicos más importantes de esta enfermedad. Así no es sorprendente que la tasa de pérdida ósea asociada con la edad es dos veces más alta en mujeres que en hombres ^(4,5,9,50,85). El riesgo es mayor en los casos de menopausia precoz, y mucho más intenso en los casos donde hay una fuerte disminución en los niveles hormonales, como en la menopausia inducida quirúrgicamente ^(5, 67).

La mayoría de las mujeres alcanza el valor máximo de la masa ósea alrededor de los 30 a 35 años de edad, y después de la menopausia hay una fuerte disminución de la misma, pudiendo llegar a 0,5-1% por año ^(55,62,86). La mayor tasa de pérdida ósea se produce en los primeros siete a diez años después de la menopausia, desacelerando posteriormente ⁽⁶⁰⁾. Así, después de varias décadas, la masa ósea podrá sufrir una reducción de un 50% con respecto a su punto máximo ⁽¹¹⁾.

Aparentemente, el mecanismo protector de los estrógenos implica una reducción del recambio óseo debido a un efecto directo sobre las células óseas y un efecto indirecto sobre la expresión de citoquinas y síntesis de colágeno ^(3,5,87). Los receptores estrogénicos de los osteoclastos reconocen la falta de esta hormona y responden con un aumento de su

actividad. A pesar de los receptores situados en los osteoblastos también reconocieren la reducción de estrógeno, estas células responden con una disminución de su actividad ⁽⁶⁰⁾.

En la OPPM, la falta de estrógenos es la responsable del aumento de la producción de IL-6 en el microambiente óseo, que activa la osteoclastogénesis y los monocitos-macrófagos, que a su vez producen otras citoquinas como la IL-1 y TNF- α ⁽⁸⁷⁾. Aunque los mecanismos no se conozcan con precisión, parece ser que los estrógenos controlan la reabsorción ósea al actuar sobre la osteoprotegerina (OPG), y que la disminución en su concentración provoca un desequilibrio en sistema RANKL-OPG, favoreciendo la resorción ósea ^(1,27,78,85,87).

Algunos autores han sugerido que el RANKL, además de poder constituir un marcador de progresión de la pérdida ósea, puede ser un posible objeto terapéutico en las enfermedades osteolíticas sistémicas (osteoporosis) y locales (periodontitis) ^(82, 88).

La OP parece ser una enfermedad poligénica, dependiente de la interacción entre estos genes y ciertos factores ambientales, tales como el calcio en la dieta y los factores hormonales ⁽⁸⁷⁾. Aunque la osteoporosis sea más común en mujeres con madres que padecen la misma enfermedad, no es posible determinar un patrón específico de transmisión ⁽⁵⁾. Es importante señalar también que algunos polimorfismos genéticos se han asociado a las variaciones en la DMO y en la respuesta terapéutica ⁽⁷⁾.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la OP fueron ampliamente estudiados, y se encuentran resumidos en la tabla 7. Las mujeres se ven más afectadas que los hombres debido a su menor masa ósea y muscular ⁽⁶⁷⁾.

Tabla 7- Factores de riesgo para la osteoporosis [modificado de *Jeffcoat et al. (2000)*]

Factor de riesgo	¿Modificable?
Sexo femenino	No
Edad	No
Menopausia precoz (<45 años)	No
Masa ósea Baja	Variable
Raza caucásica o asiática	No
Baja ingesta de calcio	Sí
Humo	Sí
Falta de ejercicio	Sí
Consumo de alcohol y / o cafeína	Sí
Herencia	No
Enfermedades (Hiperparatiroidismo)	Variable
Medicamentos (corticoides, citostáticos)	Variable
Propensión a caídas	Variable

Algunos de estos factores de riesgo son comunes a la enfermedad periodontal, tales como: la edad, algunas enfermedades sistémicas, consumo de tabaco y de determinados medicamentos ^(6,8 62,89). Además de su efecto antiestrogénico, el tabaco ejerce un efecto tóxico directo disminuyendo la actividad osteoblástica, y un efecto indirecto, disminuyendo la absorción intestinal de calcio ⁽⁵⁾. La obesidad es un factor protector de la masa ósea, y aunque los estudios sean contradictorios, se ha sugerido que este efecto podría deberse a una mayor producción de estrógenos por los adipocitos periféricos ^(90,91).

3.2 Diagnóstico y clasificación

Diagnóstico

Actualmente, la medición del contenido y densidad mineral ósea son las principales herramientas para el diagnóstico y seguimiento de las personas con osteoporosis ^(6, 66-68, 91). Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la osteopenia se define como una densidad mineral ósea 1 a 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la DMO considerada normal para un adulto joven del mismo sexo y raza. La osteoporosis se define de manera similar, cuando este valor es superior a 2,5 DE (tabla 8) ⁽⁹²⁾. Por cada disminución de la desviación estándar, el riesgo de fractura se duplica ⁽⁷⁾.

Tabla 8 - T-score (OMS) – Representa el número de desviaciones estándar por encima o por debajo del promedio de la densidad ósea normal para un adulto con 30 años [adaptado de *WHO Scientific Group (2004)*].

Criterios de diagnóstico	Clasificación
T > - 1	Normal
-2.49 < T < -1	Osteopenia
T ≤ - 2.5	Osteoporosis
T ≤ - 2.5 + fractura de fragilidad	Osteoporosis grave

Los métodos de diagnóstico más antiguos han sido sustituidos por técnicas más precisas, con dosis de radiación cada vez más bajas ⁽⁷⁸⁾. Uno de los métodos más utilizados para medir la DMO es la absorciometría radiológica de doble energía (DEXA), que puede ser utilizada en sitios centrales (fémur y columna vertebral) o periférica (miembros) ^(3,66,68). Los resultados de este examen se presentan generalmente en mg/cm² ⁽⁶⁸⁾.

Aunque se considere el patrón oro, la DEXA es un método de baja sensibilidad, por lo que sólo debe utilizarse para identificar a las personas en situación de riesgo y no para el *screening* indiscriminado de la población ⁽⁶⁹⁾. La identificación de las personas en situación de riesgo se puede hacer a través de la historia clínica y el uso de diferentes índices de riesgo ^(7,69,85). De acuerdo con la *Sociedad Portuguesa de Reumatología (SPR)*, las mujeres premenopáusicas sanas, menores de 50 años y sin factores de riesgo, no cumplen con los criterios para la solicitud de una DEXA, y este resultado no debe utilizarse como criterio para definir la OP ⁽⁶⁹⁾.

Los criterios para la definición de la osteoporosis están siendo revisados y perfeccionados por la OMS, a fin de incluir otros factores además de la DMO, una vez que esta es un parámetro estático y no proporciona información sobre la tasa de remodelación ósea actual ⁽⁶⁹⁾. Aparte de la masa ósea, la resistencia ósea depende también de la estructura (arquitectura, porosidad, tamaño, geometría), habitualmente designada como calidad ósea ⁽⁴⁾. La evaluación de la calidad ósea se utiliza sólo para fines de investigación, no existiendo, por ahora, una aplicación masiva de estas técnicas ⁽⁶⁷⁾.

La osteoporosis sigue siendo una enfermedad infra-diagnosticada, ya que en muchos casos la enfermedad sólo se detecta después de la aparición de fracturas ^(7, 85). Una vez que en algunos países la DEXA no es una técnica fácilmente accesible, y por otro lado, la mayoría de nuestros pacientes realiza radiografías intra y extra orales rutinariamente, varios

estudios han intentado aclarar el papel de estos métodos de imagen en la detección de mujeres con osteoporosis, con el fin de facilitar su identificación precoz y posterior derivación^(83,84,91). Los resultados de estos estudios son controvertidos, aunque algunos autores han obtenido resultados satisfactorios con estas técnicas⁽⁹³⁾.

A pesar de la utilización de marcadores de resorción ósea con fines de diagnóstico no está indicada, su uso puede ser apropiado en el seguimiento de la terapia farmacológica⁽⁶⁹⁾. En un estudio muy interesante realizado en ratas, *Pellegrini et al.* (2008) llegaron a la conclusión que los niveles sanguíneos y salivales de dos marcadores de la formación y resorción ósea, la fosfatasa alcalina (ALP) y el telopéptido terminal del colágeno tipo I (CTX) estaban relacionados. Los autores de este estudio creen que la determinación salival de estos marcadores puede constituir un método práctico y fiable de detección de la resorción ósea, con especial interés en los individuos ancianos y en estudios epidemiológicos. Por otra parte, los cambios en los niveles de estos marcadores se producen mucho más rápidamente que los cambios radiográficos, lo que permite un mejor control de la enfermedad y de la terapia. El CTX es también uno de los principales candidatos a marcador de la actividad y severidad de enfermedad periodontal, pero se necesitan más estudios para validar estos resultados⁽⁹³⁾.

Clasificación

La osteoporosis primaria reúne todos los casos en que no se detecta ninguna otra enfermedad que pueda justificar la pérdida ósea⁽⁵⁾. La osteoporosis post-menopáusica (OPPM) o de tipo I, se presenta normalmente en mujeres de 51 a 75 años y se caracteriza por una pérdida acelerada de masa ósea, resultado del aumento de la remodelación ósea. La osteoporosis tipo II o senil es más común en hombres y mujeres mayores de 70 años, y se caracteriza por una disminución de la función osteoblástica⁽⁵⁾. La osteoporosis secundaria puede ser resultado de enfermedades endocrinas, renales o un efecto indirecto de la terapia con corticosteroides, y por sus características especiales, no se abordarán en este trabajo (tabla 9).

Tabla 9 – Clasificación de la osteoporosis

Osteoporosis primaria

Idiopática juvenil y del adulto joven

Post-menopáusica o tipo I

Senil o tipo II

Osteoporosis secundaria

3.3 Osteoporosis a nivel de los huesos maxilares

Los huesos de la cara se forman por osificación endocondral a diferencia de la mayoría de los huesos del esqueleto. Se ha sugerido que la osteoporosis, además de afectar los huesos del esqueleto apendicular, también puede afectar los maxilares^(27,94).

Según *Chesnut III*, la pérdida ósea alveolar y sistémica comparten muchos factores etiológicos y mecanismos patogénicos⁽⁸²⁾. Estudios en ratas ovariectomizadas muestran que la disminución de los estrógenos se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea mandibular, lo que sugiere una conexión entre la menopausia y la pérdida de hueso bucal⁽⁹⁴⁾. Los estudios en primates, que a diferencia de las ratas, presentan una menopausia natural similar a los humanos, muestran que la deficiencia de estrógenos se asocia con un cambio en la estructura trabecular del hueso alveolar. La zona del tabique interradicular, que es rico en el hueso trabecular, es particularmente sensible a los estrógenos⁽⁹⁶⁾.

Kribbs (1989), fue la primera autora a abordar esta cuestión, poniendo de manifiesto la existencia de diferencias significativas en la masa ósea, la densidad y el grosor cortical mandibular en mujeres con y sin osteoporosis. Para esta autora la masa ósea mandibular tiene una correlación significativa con la masa ósea esquelética y no es significativamente afectada por la edad^(95, 96).

Existen varios estudios en humanos que demuestran que la osteoporosis se manifiesta a nivel de los huesos maxilares, y que además, la densidad mineral ósea sistémica y la densidad ósea alveolar están relacionadas (tabla 10).

Tabla 10 - Estudios clínicos que evalúan la relación entre las alteraciones óseas sistémicas y alveolares

Autor (año)	Tipo Estudio	Muestra (edad)	Principales resultados
<i>Takaishi et al.</i> (2005)	T	40 (50-69)	Hay una correlación significativa entre la DMO alveolar y la DMO lumbar/velocidad del sonido del calcáneo, siendo que estos valores disminuyen con la edad ⁽⁴⁵⁾ .
<i>Jeffcoat et al.</i> (2000)	T	158 (media 62,2±7,6)	Existe una correlación significativa entre la densidad mineral ósea mandibular y la DMO de la cadera ⁽⁶⁶⁾ .
<i>White & Rudolph</i> (1999)	T	11 + 12 (media 63,1 y 39,3)	Los pacientes con osteoporosis tienen una alteración del patrón trabecular de los maxilares en comparación con los pacientes sin osteoporosis ⁽⁹⁰⁾ .
<i>Kribbs et al.</i> (1990)	T	50 Mujeres sin OP (20-90 años)	La masa ósea mandibular no es significativamente afectada por la edad, pero está fuertemente correlacionada con la masa ósea del esqueleto. El grosor cortical a nivel del gonion disminuye con la edad y también está relacionada con la MO esquelética ⁽⁹⁷⁾ .
<i>Kribbs et al.</i> (1989)	T	85 Mujeres postmenopáusicas con OP (50-84)	Existe una correlación significativa entre la masa/densidad ósea de la mandíbula y la masa ósea esquelética en mujeres posmenopáusicas con OP. Existe una correlación entre la osteopenia esquelética y mandibular ⁽⁹⁶⁾ .

OP- Osteoporosis; DMO – Densidad Mineral Ósea; MO – Masa ósea; T – Transversal.

La mayoría de los estudios disponibles tiene un diseño transversal y utiliza diferentes métodos de evaluación de la DMO, sin embargo, la mayoría de los autores considera que la osteopenia/osteoporosis afecta a los maxilares de la misma manera que afecta al resto de los huesos del esqueleto ^(2,10,84).

Chöel y colaboradores (2003) han demostrado, mediante el análisis densitométrico de mandíbulas de cadáveres, que el hueso trabecular intra-alveolar se ve afectado por los mismos factores sistémicos y locales que el hueso cortical; mientras que el hueso trabecular infra-alveolar es especialmente sensible a la presencia o ausencia de dientes. Además de observar una relación de la densidad mineral ósea con la edad, los autores

concluyen que, en las mujeres, el hueso cortical y trabecular es más sensible a los factores sistémicos, a diferencia de los hombres, que son más sensibles a los factores locales ⁽⁹⁸⁾.

En los últimos años han sido utilizadas diversas técnicas para evaluar los cambios osteoporóticos a nivel de los maxilares: absorciometría de fotón simple (SPA), absorciometría de fotón dual (DPA), absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) y tomografía computarizada cuantitativa (QCT). Sin embargo, por razones económicas y por razones de accesibilidad, en la mayoría de los estudios la evaluación densitométrica se ha hecho con recurso a radiografías intra o extra orales⁽³⁾. Esta evaluación se puede basar en mediciones lineales o en la medición de la densidad óptica por comparación con una escala de aluminio ^(3, 45). De acuerdo con *Devlin y Horner (2008)* es posible detectar diversos cambios en las radiografías panorámicas de pacientes con osteoporosis: disminución del espesor cortical mandibular, aumento de la porosidad y aumento del reticulado óseo ⁽⁹⁹⁾. La región anterior del maxilar superior es uno de los lugares de elección para la detección de los cambios osteoporóticos, debido al reducido espesor de la cortical y alto contenido trabecular, que es particularmente sensible a alteraciones metabólicas ^(2,83). En la OPPM el hueso trabecular es el primero a verse afectado, lo que puede explicar el hecho de que algunos estudios encuentran una mayor correlación entre la DMO sistémica y la DMO del maxilar superior ⁽⁴⁵⁾.

3.4 Osteoporosis y pérdida dental

El papel de la osteoporosis en la pérdida dental ha despertado mucho interés y discusión, existiendo diversos estudios que abordan esta cuestión (tabla 11). El primer estudio a observar una asociación entre la pérdida dental y la densidad ósea fue presentado por *Daniell* en 1982 ⁽¹⁰⁰⁾. Más tarde, *Kribbs (1990)*, al comparar un grupo de mujeres normales con otro grupo con osteoporosis, observó un mayor porcentaje de edentulismo en este último ⁽⁹⁷⁾. Aunque la etiología de la pérdida dental sea multifactorial, la reducción de la densidad podría ser responsable de una pérdida acelerada de masa ósea alrededor de los dientes sin patología, culminando en su pérdida ^(70,100). Esto podría explicar la mayor tasa de pérdida dental observada en las mujeres postmenopáusicas estrógeno-deficientes ⁽¹⁰¹⁾. Al mismo tiempo, como se ha referido anteriormente, la THS se ha asociado con una mayor retención de los dientes, lo que está de acuerdo con este argumento.

De acuerdo con *Hildebolt* (1997) la pérdida de inserción está fuertemente asociada con la pérdida dental ⁽³⁷⁾. Por otra parte, la periodontitis es apuntada como una de las principales causas de pérdida dental, siendo que, según algunos autores puede contribuir hasta un 40% del total de extracciones dentales realizadas ⁽⁷²⁾; aunque esto no sea aceptado por todos ⁽²²⁾. Una vez más se plantea la cuestión de si la osteoporosis influencia la pérdida dental, independientemente de la presencia de enfermedad periodontal.

Tezal et al. (2005) observaron que por cada milímetro de pérdida ósea alveolar, el riesgo de pérdida dental se triplica. Para estos autores, la pérdida de hueso alveolar es el predictor más importante de la pérdida dental en las mujeres posmenopáusicas, sugiriendo que la osteoporosis y la periodontitis podrían tener un efecto sinérgico sobre la pérdida dental ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, no debe olvidarse que no se puede hacer una evaluación precisa de la progresión de la enfermedad periodontal utilizando como medida subrogada la pérdida dental ⁽¹⁰²⁾.

Algunos autores también sugieren que el número de dientes podría ser utilizado como un indicador de la presencia de osteoporosis ⁽¹⁰³⁾, aunque su uso aislado tiene una baja precisión. Sin embargo, la combinación con otros indicadores podrá constituir una herramienta más precisa en la identificación de mujeres con OP ⁽¹⁰²⁾.

Bodic (2005) considera que, además de un mayor riesgo de pérdida dental, las mujeres con osteoporosis pueden sufrir una resorción ósea más extensa (después de la pérdida de dientes) en comparación con mujeres sanas de edad similar ⁽¹⁰⁴⁾.

Tabla 11 - Estudios clínicos que evalúan la relación entre la DMO y la pérdida dental

Autor (año)	Tipo de estudio	Muestra (edades)	Principales resultados
<i>Renvert et al.</i> (2011)	T	778 (59-96)	Los pacientes con osteoporosis (evaluada por US del calcáneo) tienen en promedio menos 4,1 dientes ⁽¹⁰⁵⁾ .
<i>Nicopoulou-Karayianni et al.</i> (2009)	T MC	651 (45-70)	Las mujeres con osteoporosis tienen en promedio menos 3,3 dientes que las mujeres saludables. Existe una asociación significativa entre la osteoporosis y la pérdida dental después de ajustar el efecto de la edad y tabaquismo ⁽¹⁰⁾ .
<i>Inagaki et al.</i> (2005)	T	356 (29.9-71)	Existe una asociación significativa entre un menor número de dientes y una menor masa ósea sólo en las mujeres con una edad media de 63 años. La pérdida dental puede ser un indicador útil en la identificación de mujeres posmenopáusicas con baja densidad ósea ⁽¹⁰²⁾ .
<i>Famili et al.</i> (2005)	L (2 años)	398 (73-84)	La DMO absoluta y variación a lo largo de dos años es similar en las mujeres con dientes y edéntulas. Hay poca evidencia para apoyar una asociación entre los cambios longitudinales en la DMO y el edentulismo ⁽¹⁰⁶⁾ .
<i>Taguchi et al.</i> (2004)	T	1914 (48-95)	Existe una asociación significativa entre el número de dientes remanentes y la DMO del cuello femoral después del ajuste para la edad, tabaquismo, uso de THS, años desde la menopausia, peso y altura. No hubo asociación entre la DMO lumbar y el número de dientes remanentes en ambos los sexos ⁽¹⁰⁷⁾ .
<i>Yoshihara et al.</i> (2004)	L (3 años)	179 (70)	No hay diferencias significativas en el número medio de dientes presentes en el momento basal y el número de dientes perdidos después de tres años, entre el grupo con osteopenia y sin osteopenia ⁽¹⁰⁸⁾ .
<i>Inagaki et al.</i> (2001)	T	190 (30,7-70,6)	Las mujeres posmenopáusicas con un valor muy bajo de DMO-m tienen menos dientes que las mujeres con una DMO-m normal. La disminución de la DMO-m se asocia con la pérdida dental ⁽¹⁰⁹⁾ .
<i>Earnshaw et al.</i> (1998)	T MC	1365 (45-59)	No existe una correlación significativa entre el número de dientes y la DMO en mujeres al principio de la menopausia. El recuento de los dientes no se puede utilizar para la identificación de mujeres con riesgo de OP ⁽¹⁰³⁾ .
<i>Hildebolt et al.</i> (1997)	T	135 (41-70)	En mujeres posmenopáusicas la pérdida de inserción se correlaciona con la pérdida dental, pero no con la densidad mineral ósea vertebral y femoral ⁽³⁷⁾ .
<i>Krall et al.</i> (1996)	L (7 años)	189 (53-65)	Las mujeres que perdieron dientes presentan una disminución mayor en la DMO total y del cuello femoral en comparación con las mujeres que no han perdido dientes. Por cada disminución de 1% al año en la DMO total, el riesgo de pérdida dental se cuadruplica. Los resultados apoyan el papel de la pérdida ósea sistémica en la pérdida dental en las mujeres posmenopáusicas ⁽¹¹⁰⁾ .
<i>Kribbs</i> (1990)	T	112 (50-85)	En el grupo de mujeres con osteoporosis existe un porcentaje mucho más alto de edentulismo que en el grupo de mujeres sanas (20% frente al 7%). El número medio de dientes perdidos es mayor en pacientes con OP. Existe una correlación negativa entre la edad y el número de dientes presentes ⁽⁹⁷⁾ .

DMO-m – Densidad mineral ósea de los metacarpos; L – Longitudinal; MC – Multicéntrico; OP- Osteoporosis; T – Transversal, US – Ultrasonido.

Algunos de los estudios que abordan esta relación entre la densidad mineral ósea y la pérdida dental, tienen varios problemas metodológicos ⁽⁸⁶⁾. En algunos estudios, la razón de la pérdida no se tiene en cuenta (*Famili et al, 2005; Krall et al, 1996*), y en otros, la gravedad de la enfermedad periodontal en los dientes remanentes no es considerada, lo que constituye una grave limitación ⁽¹⁰²⁾. Algunos de los factores subyacentes a la pérdida dental no tienen ninguna relación con el hueso alveolar, por ejemplo, la extracción de dientes por motivos ortodóncicos, protésicos o económicos⁽¹¹⁰⁾. Por otra parte, en muchos de estos estudios, la edad de los participantes no va más allá de los cincuenta años, y aunque este es el periodo en que se produce una resorción ósea más intensa, puede ser insuficiente para que los efectos acumulativos de la pérdida de hueso se manifiesten. *Nicopoulou et al. (2009)* destacan que el efecto de la osteoporosis en la pérdida dental puede ser inferior al desempeñado por otros factores clínicos y socio-económicos, incluyendo los factores que influyen en la prevalencia de la enfermedad periodontal ⁽¹⁰⁾.

3.5 Osteoporosis y enfermedad periodontal

La osteoporosis no es considerada un factor etiológico de la enfermedad periodontal aunque ésta puede verse afectada por la gravedad de la enfermedad pre-existente. En 1968, *Groen et al.* observaron que las mujeres con osteoporosis vertebral tenían una mayor incidencia de enfermedad periodontal, con pérdida de hueso alveolar y movilidad dentaria ⁽⁸⁹⁾. Desde entonces se ha sugerido que la reducción en la densidad ósea maxilar podría proporcionar una rápida reabsorción del hueso alveolar frente a la invasión bacteriana, simplemente porque hay menos hueso o hueso de peor calidad ^(8,9,11,39).

La mayoría de los estudios existentes considera sólo este mecanismo de disminución de la masa ósea. Sin embargo, algunos autores sugieren que los factores sistémicos que afectan a la remodelación ósea también pueden modificar la respuesta local frente a la infección periodontal ^(9,11,30,78). Por otro lado, se ha sugerido que los factores genéticos que predisponen a la pérdida de masa ósea sistémica, también pueden influir en la destrucción periodontal ^(8, 9, 11, 39). Por último, existen varios factores de riesgo como el tabaquismo, el bajo consumo de calcio, diabetes y cambios hormonales, que pueden ser comunes en el desarrollo de la osteoporosis y enfermedad periodontal ^(6,7,9,36,89).

La asociación entre la osteoporosis y la periodontitis se puede determinar mediante la comparación entre la densidad mineral ósea sistémica y la pérdida de inserción o la pérdida ósea alveolar. Este análisis no debe basarse en criterios subjetivos (como la presencia de fracturas), ya que puede haber una relación entre la DMO y la enfermedad periodontal, incluso antes de alcanzarse los criterios clínicos para el diagnóstico de osteoporosis ⁽⁹⁾.

Además de la deficiencia de estrógenos, existen otros factores que se han propuesto como posibles enlaces entre la pérdida de masa ósea sistémica y la enfermedad periodontal, nombradamente: deficiencia de calcio y vitamina D, cambios en los niveles de varias citoquinas y los polimorfismos genéticos (en el receptor de la vitamina D, en los receptores de estrógenos α , del pro-colágeno (α 1) tipo I y osteoprotegerina) ^(9,27,88). Estudios recientes muestran que los polimorfismos de los receptores de estrógenos α están asociados a cambios en la DMO y osteoporosis ^(106,107). En 2004, *Zhang* y colaboradores demostraron que el genotipo XX del receptor de estrógeno también puede ser un indicador de riesgo de la periodontitis crónica en mujeres chinas ⁽¹⁰⁷⁾.

Los estudios en animales sugieren la existencia de un efecto sinérgico entre la osteoporosis y la enfermedad periodontal. *Allam* y colaboradores (2010) observaron que en las ratas con periodontitis inducida por ligaduras y osteoporosis, el nivel de RANKL y el número de osteoclastos es mayor que en las ratas sanas, ratas sólo con osteoporosis o sólo con periodontitis ⁽⁸²⁾.

Otro estudio reciente encontró que la enfermedad periodontal es más frecuente en mujeres con osteoporosis, y se asocia con una reducción del estradiol y vitamina D en el plasma y una mayor concentración de RANKL, OPG, CTX, C-RP, lo que sugiere que el aumento del nivel de citoquinas puede ser el enlace entre estas dos enfermedades ⁽¹¹¹⁾.

Otra cuestión es si la osteoporosis puede ser responsable de la pérdida de inserción independientemente de la presencia de enfermedad periodontal (tabla 12). *Civitelli* (2002) sugiere que en la presencia de enfermedad periodontal y mala higiene bucal, la pérdida ósea sistémica desempeña un papel secundario en la pérdida de inserción ⁽⁶⁵⁾. Por otro lado, *Ronderos* y colaboradores (2000) afirman que existe un efecto sinérgico entre la acumulación de sarro y la osteoporosis, por lo que el aumento del riesgo de pérdida de inserción en mujeres con osteoporosis puede ser mitigado mediante una profilaxis regular

⁽⁷⁸⁾. *Brennan-Calanan et al.* (2008) evaluaron la asociación entre la osteoporosis y la pérdida ósea alveolar, buscando determinar si las bacterias y la edad son un factor de modificador de esta asociación. Los autores concluyeron que la DMO sistémica y la infección bacteriana están independientemente asociados a la pérdida de hueso bucal en las mujeres menores de 70 años, aunque después del ajuste para otros factores de confusión esta asociación es muy atenuada ⁽⁴⁶⁾.

Tabla 12 – Estudios clínicos que evalúan la relación entre la DMO y la enfermedad periodontal

Autor (Año)	Tipo de estudio (Duración)	Muestra (Edades)	Principales resultados / conclusiones
<i>Renvert et al. (2011)</i>	T	778 (59-96)	Los pacientes con osteoporosis presentan menos dientes. La asociación entre la osteoporosis y la enfermedad periodontal sólo se confirmó en las mujeres ⁽¹⁰⁵⁾ .
<i>Sultan & Rao (2011)</i>	T	80	La edad, los años desde la menopausia y el IMC presentan una correlación significativa con la DMO. La pérdida de inserción y la pérdida ósea alveolar presentan una correlación levemente negativa y estadísticamente no significativa con la DMO sistémica, implicando la osteopenia posmenopáusica como un indicador de riesgo de la enfermedad periodontal ⁽¹¹²⁾ .
<i>Al Habashneh et al. (2010)</i>	T	400 (50-75)	No hay diferencias significativas en la gravedad / extensión de la pérdida de inserción y disminución de altura de la cresta ósea alveolar entre las mujeres con DMO normal, osteopenia y osteoporosis. Después de ajustar las variables de confusión, las mujeres con osteoporosis tienen más probabilidades de presentar pérdida ósea alveolar y periodontitis severa. La osteoporosis se asocia significativamente con la pérdida ósea alveolar y la prevalencia de periodontitis en mujeres posmenopáusicas Jordanas ⁽¹¹¹⁾ .
<i>Suresh et al. (2010)</i>	T	20 (40-55)	La profundidad de sondaje, pérdida de inserción y pérdida ósea interproximal son significativamente mayores en el grupo de mujeres posmenopáusicas. La mayor proporción de casos de osteopenia y osteoporosis de la columna lumbar y fémur en mujeres posmenopáusicas sugiere la existencia de una asociación entre la densidad mineral ósea y la periodontitis ⁽¹¹³⁾ .
<i>Moedano et al. (2009)</i>	T	166 (60-85)	La gravedad de la enfermedad periodontal se asocia con la higiene bucal y el uso de medicamentos para la osteoporosis. La extensión de la enfermedad periodontal se asocia con el consumo de tabaco y uso de medicamentos para la osteoporosis. La extensión de la enfermedad periodontal está asociada con la osteoporosis y la pérdida dental con el riesgo de fractura ⁽¹¹⁴⁾ .
<i>Hattatoglu-Sonmez et al. (2008)</i>	T	85 (22-45)	No hay diferencias en los valores de la DMO entre el grupo con periodontitis y el grupo control. Se observó una relación entre el IMC y el nivel de inserción. En el grupo con periodontitis existe un aumento de la creatinina sérica. No hay evidencia de una asociación entre la DMO sistémica y la periodontitis severa en las mujeres premenopáusicas ⁽¹⁶⁾ .
<i>Lopes et al. (2008)</i>	L (1 año)	39 (51-80)	Las mujeres con osteopenia presentan un menor nivel de inserción en el examen periodontal inicial ($2,1 \pm 1,1$ mm). Las mujeres sin osteopenia presentan una pérdida de inserción inferior después de un año ($3,1 \pm 1,6$ mm). Las mujeres con osteopenia / osteoporosis tienen una pérdida de inserción significativa durante un año. La osteoporosis puede ser considerada como un factor de riesgo para la enfermedad periodontal ⁽¹¹⁵⁾ .
<i>Gomes-Filho et al. (2007)</i>	CC	139 (50-80)	Las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y bajo nivel educativo (≤ 4 años) son más propensas a tener enfermedad periodontal que aquellas que no tienen osteoporosis. Las mujeres con osteoporosis tienen un menor número de dientes ⁽³⁸⁾ .
<i>Bullon et al. (2005)</i>	T	73	No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (sin osteoporosis, con OP, con osteopenia) con relación a la profundidad de sondaje, nivel de inserción y concentración de osteocalcina en el suero, saliva y fluido crevicular. El nivel de osteocalcina en el fluido crevicular se relaciona con el estado periodontal, pero no

Tabla 12 – Estudios clínicos que evalúan la relación entre la DMO y la enfermedad periodontal			
			con la presencia de OP ⁽¹¹⁴⁾ .
<i>Famili et al.</i> (2005)	L (2 años)	398 (73-84)	No hay diferencias en la DMO entre mujeres con y sin enfermedad periodontal. Hay poca evidencia para apoyar una asociación entre los cambios longitudinales en la DMO, la enfermedad periodontal y edentulismo ⁽¹⁰⁶⁾ .
<i>Inagaki et al.</i> (2005)	T	356 (29.9-71)	La proporción de sujetos con periodontitis aumenta al mismo tiempo que la DMO disminuye. La periodontitis y la pérdida dental pueden ser indicadores útiles en la identificación de mujeres con baja densidad ósea en los metacarpos después de la menopausia ⁽¹⁰²⁾ .
<i>Takaishi et al.</i> (2005)	T	40 (50-69)	Hay una correlación significativa entre la DMO alveolar y DMO lumbar y la SOS del calcáneo. La DMO alveolar tiene una correlación significativa con varios parámetros periodontales. La SOS del calcáneo, junto con otras variables, ha demostrado utilidad en la predicción del nivel de inserción ⁽⁴⁵⁾ .
<i>Yoshihara et al.</i> (2004)	L (3 años)	179 (70)	Las mujeres con osteopenia tienen una mayor proporción de sitios con pérdida de inserción progresiva que las mujeres sin osteopenia. Existe una relación significativa entre la enfermedad periodontal y la DMO sistémica ⁽¹⁰⁸⁾ .
<i>Geurs et al.</i> (2003)	L (3 años)	58	Los sujetos con osteoporosis tienen una mayor progresión de la pérdida ósea alveolar (durante 3 años) en comparación con aquellos sin osteoporosis. La mayor tasa de pérdida ósea se observó en el grupo que tenía osteoporosis y enfermedad periodontal. La osteoporosis se debe considerar un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad periodontal ⁽¹²⁾ .
<i>Pilgram et al.</i> (2002)	RCT (3 años)	135 (41-70)	No existe una clara asociación entre la pérdida de inserción y la DMO lumbar y femoral. El patrón de datos longitudinales sugieren la existencia de una correlación débil, pero consistente entre una mayor densidad mineral ósea y una menor pérdida de inserción ⁽¹¹⁶⁾ .
<i>Inagaki et al.</i> (2001)	T	190 (30,7-70,6)	La proporción de sujetos con periodontitis aumenta a medida que la DMO-m disminuye en las mujeres post y pre-menopáusicas. Las mujeres posmenopáusicas con un valor muy bajo de DMO-m tienen menos dientes que las mujeres con una DMO-m normal. La disminución de la DMO-m se asocia con la periodontitis ⁽¹⁰⁹⁾ .
<i>Ronderos et al.</i> (2000)	T	11.655	Las mujeres con más placa y menor masa ósea tienen una pérdida de inserción significativamente mayor que las mujeres con la misma cantidad de sarro y una DMO normal. En las mujeres con una baja cantidad de cálculo esta asociación no está presente. La pérdida de inserción en las mujeres con una disminución de la DMO ocurre principalmente a expensas de la recesión gingival. En presencia de grandes cantidades de sarro, las mujeres con osteoporosis tienen un mayor riesgo de pérdida de inserción, y este riesgo puede ser mitigado por el uso de la TRH ⁽⁷⁸⁾ .
<i>Tezal et al.</i> (2000)	T	70 (51-78)	La pérdida ósea alveolar media tiene una correlación significativa con la DMO de las diversas regiones del fémur. La pérdida de inserción está consistentemente asociada con la DMO en todas las regiones del esqueleto, aunque no es estadísticamente significativa. La DMO esquelética se relaciona con la pérdida ósea interproximal y en menor medida, con la pérdida de inserción clínica. La osteopenia posmenopáusica puede ser considerada como un indicador de riesgo para la enfermedad periodontal en mujeres postmenopáusicas caucásicas ⁽⁹⁾ .
<i>Weyant et al.</i> (1999)	T	292 (media 75,5)	No existe una asociación significativa entre las variables periodontales y los valores de la DMO. Algunos datos indican una asociación débil, pero constante, entre la osteopenia generalizada y enfermedad periodontal. La osteopenia es, en el mejor de las posibilidades, un factor de riesgo débil para la enfermedad periodontal en

Tabla 12 – Estudios clínicos que evalúan la relación entre la DMO y la enfermedad periodontal

			mujeres mayores ⁽¹¹⁷⁾ .
<i>Kribbs</i> (1990)	T	112 (50-85)	No se encontraron diferencias significativas en los parámetros periodontales entre los grupos con y sin osteoporosis ⁽⁹⁷⁾ .
<i>Kribbs et al.</i> (1989)	T	85 (50-84)	En las mujeres con OP existe una correlación entre la PS y la masa ósea mandibular, pero no con otros parámetros esqueléticos. Estos datos sugieren que la pérdida ósea causada por la enfermedad periodontal no está relacionada con la osteoporosis. Los pacientes con una masa ósea mandibular superior son capaces de retener los dientes con bolsas más profundas ⁽⁹⁶⁾ .

CC - Estudio caso-control; DMO - Densidad mineral ósea; DMO-m - Densidad mineral ósea metacárpica; IMC - Índice de masa corporal; L - Longitudinal; OP - Osteoporosis; PS - Profundidad al sondaje; RCT - Ensayo controlado aleatorio; SOS - Velocidad del sonido; T - Transversal.

La única revisión sistemática existente sobre este tema fue publicada en diciembre de 2010, e identificó 145 estudios que analizan la relación entre la osteoporosis y la enfermedad periodontal. De los 35 trabajos incluidos en esta revisión, la gran mayoría de los estudios que analiza la relación entre la osteoporosis y la pérdida ósea alveolar (evaluación radiográfica) sugiere una correlación positiva (18 positivos vs. 3 negativos), mientras que los estudios que evalúan los parámetros clínicos periodontales no son concluyentes (6 positivos vs. 5 negativos), existiendo sólo un estudio basado en el examen clínico que encontró una correlación positiva⁽¹¹⁸⁾. La gran mayoría de los estudios también apuntan a la existencia de una posible relación entre la osteoporosis y la pérdida de dental⁽¹¹⁾.

A pesar de la mayoría de los estudios sugieren la existencia de una relación entre la enfermedad periodontal y osteoporosis, su alcance sigue siendo incierto, ya que muchos de estos estudios tienen varias limitaciones metodológicas como: tamaño reducido de la muestra, distintos criterios de diagnóstico de las dos enfermedades, distintos periodos de evaluación, ausencia de control de las variables de confusión^(9,11,39). Por otro lado la mayoría de los estudios tiene un diseño transversal, lo que impide el establecimiento de una relación temporal⁽¹¹⁾.

El hecho de que algunos estudios no han encontrado una correlación positiva entre la osteoporosis y la enfermedad periodontal puede estar asociado con la edad de las participantes, una vez que la disminución de la DMO podría manifestarse sólo en edades más avanzadas⁽¹⁰⁹⁾. Según algunos autores la relación entre la osteoporosis y la pérdida ósea alveolar es superior en las mujeres mayores de 70 años⁽¹¹⁹⁾. Por lo tanto, no es de extrañar que los estudios en mujeres premenopáusicas como lo de *Sonmez et al.* (2002), no encuentren una relación entre las dos enfermedades. Además, los factores locales tales como la acumulación de placa y sarro también puede enmascarar los efectos de la osteoporosis en la enfermedad periodontal⁽¹²⁰⁾.

3.6 Otras implicaciones orales de la osteoporosis posmenopáusicas

El posible impacto de la osteoporosis en la reabsorción del reborde alveolar y cambios en la tasa de éxito de la rehabilitación con implantes siguen despertando un considerable interés ⁽⁹¹⁾. Además, los resultados funcionales y estéticos de muchos tratamientos dentales dependen de la cantidad y calidad de hueso encontrado en los maxilares ^(98, 104).

Los resultados de los estudios en modelos animales sugieren que, después de la menopausia, puede haber una mayor reabsorción de la cresta alveolar durante la cicatrización posterior a las extracciones dentales ⁽⁶⁰⁾. *Kribbs* (1989) observó una relación entre la altura de la cresta ósea residual y el calcio corporal total, lo que sugiere que las mujeres con osteoporosis severa sufren una mayor pérdida de hueso alveolar tras las extracciones dentales ⁽⁹⁶⁾.

Una marcada reabsorción ósea puede obstaculizar la confección de una prótesis o la colocación de implantes dentales ^(6, 55, 80, 94, 119). Hay un gran debate sobre el efecto de la OP en el pronóstico de la rehabilitación con implantes. El éxito de la rehabilitación con implantes podría ser afectado si los cambios en la micro-arquitectura fuesen suficientes para impedir una buena estabilidad primaria del implante ⁽⁹⁹⁾. Algunos estudios en modelos animales sugieren que la deficiencia de estrógenos puede afectar negativamente la cicatrización del hueso alrededor de los implantes y también puede afectar la calidad del hueso preexistente ⁽¹²¹⁾. Todavía, en la actualidad los datos no permiten afirmar que la osteopenia y la osteoporosis constituyan factores de riesgo en la rehabilitación con implantes. Algunos estudios evaluaron también el efecto de la terapia de reemplazo hormonal en la osteointegración y tasa de éxito, observando una tasa de éxito superior en las mujeres posmenopáusicas que efectuaban THS ⁽¹²²⁾. Sin embargo, es necesario realizar estudios adicionales con el objetivo de confirmar estos efectos beneficiosos adicionales de la THS.

Otra cuestión que ha despertado gran interés es la osteonecrosis de los maxilares asociada a los bifosfonatos (ONMB). La ONMB se define como la presencia de hueso necrótico en cualquier lugar de la cavidad oral, que no se cura dentro de ocho semanas después del diagnóstico y tratamiento adecuado en pacientes que toman bifosfonatos y que no

efectuaron radioterapia en la región de la cabeza y cuello ⁽⁸⁸⁾. En la mayoría de los casos, la ONMB se asocia con el uso de los bifosfonatos por vía intravenosa en pacientes con cáncer, pero también se han descrito casos en pacientes tomando bifosfonatos orales ⁽⁶⁷⁾. La ONMB se ha asociado con la enfermedad periodontal, el tabaquismo, la diabetes *mellitus* y el uso prolongado de bifosfonatos y glucocorticoides. El protocolo para el tratamiento de los pacientes dentales que toman bifosfonatos no es consensual, tal como el tratamiento de la ONMB ^(88,123). Es importante que todos los pacientes sean evaluados por un odontólogo antes de empezar el tratamiento con bifosfonatos ⁽⁶⁷⁾. Por otro lado, ya que esta complicación puede ser difícil de resolver, es importante identificar a estos pacientes a través de preguntas directas acerca de la osteoporosis y los bifosfonatos, ya que, a menudo, algunos pacientes lo omiten al ser cuestionados sobre su salud general ⁽¹²³⁾. En pacientes con enfermedad periodontal que ya efectúan el tratamiento, es importante decidir, junto con el médico de cabecera, el uso o no de la cirugía periodontal.

3.7 Terapéutica de la osteoporosis

El tratamiento ideal para la osteoporosis debe ser capaz de estimular la formación ósea, aumentar la densidad ósea y restaurar la conexión trabecular ⁽⁵⁶⁾. Las medidas terapéuticas pueden dividirse en medidas farmacológicas y no farmacológicas. Algunos estudios muestran que el uso de medicamentos para combatir la osteoporosis puede reducir la incidencia de la enfermedad periodontal ⁽¹¹⁴⁾. Así, en la farmacoterapia, discutiremos con más detalle los medicamentos para los cuales existen estudios sobre sus efectos en la enfermedad periodontal.

3.7.1 Terapéutica no-farmacológica

Es de suma importancia la identificación y corrección temprana de factores de riesgo modificables. Estas medidas no farmacológicas (tabla 13) tienen como objetivo mantener la masa ósea, deben fomentarse y mantenerse durante toda la vida ^(7,68,69,86).

Tabla 13 - Intervenciones no farmacológicas en el tratamiento y prevención de la osteoporosis [adaptado de *Tavares et al.* (2007)].

- Garantizar una adecuada ingesta de calcio y vitamina D
- Mantener una ingesta de proteínas adecuada a las necesidades
- Evitar el consumo excesivo de cafeína, alcohol, tabaco y sodio
- Estimular la actividad física con ejercicios de carga/ impacto
- Prevención del riesgo de caídas

La gran mayoría de la población tiene una ingesta inadecuada de calcio y vitamina D ⁽¹²⁴⁾. En 1994 el *National Institute of Health* (NIH) en la *Consensus Development Conference*, recomendó una dosis diaria de 1000 mg. de calcio para las mujeres premenopáusicas y post-menopáusicas que reciben estrógenos y una dosis 1.500 mg/día para las mujeres posmenopáusicas que no hacen THS ⁽¹²⁶⁾. Según *Tavares et al.* (2007), los suplementos de calcio deben ser el tratamiento de primera línea por dos razones: los estudios que demuestran la eficacia de los medicamentos contra la osteoporosis se han realizado con suplementos de calcio de 500-1000 mg por día. Por otro lado, la ingesta de calcio en la población portuguesa es a menudo insuficiente ⁽⁶⁹⁾. En la actualidad, algunas organizaciones recomiendan una ingesta de 800-1000 UI de vitamina D al día ⁽¹²⁴⁾. Debido a la exposición solar reducida, los ancianos institucionalizados podrían beneficiarse del aumento de las dosis de vitamina D, así como el resto de la población durante el invierno ⁽⁶⁹⁾.

El cambio en los hábitos y en la dieta, recomendado a menudo como parte del tratamiento de la osteoporosis, también puede ser beneficioso en la reducción de la pérdida dental ⁽⁴⁵⁾.

Efectos del calcio y vitamina D en el periodonto

Una ingesta inadecuada de calcio y vitamina D puede estar asociada con el desarrollo de osteopenia/osteoporosis y de osteomalacia ^(5,9,124,126). Aunque los efectos beneficiosos del calcio y vitamina D en la salud de los huesos en general son bien conocidos ^(5,9,60,126,127), su papel en la enfermedad periodontal sigue siendo poco claro ⁽¹²⁶⁾. Si la masa ósea esquelética está relacionada con la densidad ósea alveolar y la enfermedad periodontal, es posible que la ingesta de calcio afecte la densidad ósea, y por lo tanto, el curso de la enfermedad periodontal ^(125,126).

Un aporte insuficiente de calcio durante el crecimiento puede evitar que la masa ósea alcance su valor máximo. Con la edad, hay a menudo una disminución en la ingesta de calcio y una disminución en la absorción intestinal de lo mismo, influenciado por la reducción de los estrógenos y vitamina D ^(9,80,125). La baja ingesta de calcio y vitamina D aumenta la secreción de PTH, con consecuente eliminación de calcio del hueso, incluyendo el hueso alveolar ^(80,85,125,126).

Una alta ingesta de fósforo causa hiperfosfatemia, que a su vez puede dar lugar a hipocalcemia ⁽¹²⁷⁾. Para lograr niveles de calcio y fósforo dentro del rango normal, los huesos sufren una desmineralización. Este hiperparatiroidismo secundario nutricional puede causar una osteopenia generalizada, siendo que los huesos con una tasa de recambio mayor, como los maxilares, serán los más afectados ⁽¹²⁷⁾.

Hay un número limitado de estudios en animales y humanos que evalúan la relación entre la ingesta de calcio y la enfermedad periodontal, pero es difícil sacar conclusiones definitivas una vez que estos estudios presentan diversos problemas metodológicos ⁽¹²⁶⁾.

Kribbs (1989) observó una relación entre la densidad ósea mandibular y la ingesta de calcio en mujeres con osteoporosis post-menopáusica ⁽⁹⁶⁾. *Hildebolt* y colaboradores (2004) han demostrado que la suplementación con calcio y vitamina D puede aumentar la masa ósea mandibular en mujeres posmenopáusicas ⁽⁷⁵⁾. Por otra parte, diferentes estudios sugieren que una baja ingesta de calcio y bajos niveles séricos de calcio están asociados a una mayor pérdida dental y mayor severidad de la enfermedad periodontal ⁽¹²⁶⁾.

En un estudio longitudinal con una duración de 7 años efectuado en 189 mujeres posmenopáusicas, *Krall et al.* (1996) observaron un efecto beneficioso del calcio en la retención dental, a diferencia de los suplementos de vitamina D, que no mostraron ningún efecto positivo. Cabe señalar que este efecto fue más pronunciado en los no fumadores ⁽¹¹⁰⁾. Posteriormente, *Familli et al.* (2005) relataron que las mujeres con dientes tienen una mayor ingesta de calcio que las mujeres desdentadas ⁽¹⁰⁶⁾. Del mismo modo, en el estudio dental del *Normative Aging Study*, conducido en 550 participantes del sexo masculino, los autores observaron una mayor pérdida de hueso alveolar en los grupos con una baja ingesta de calcio durante los siete años de duración del estudio. Es interesante notar que este efecto no se detectó en el grupo con baja ingesta de vitamina D. El mismo grupo de autores

afirma que los efectos observados pueden no ser imputables al calcio, asignándole solo un papel de marcador de una dieta saludable ⁽¹²⁸⁾.

Los datos del NHANES III sugieren que un bajo consumo de calcio aumenta la pérdida de inserción, en una relación dosis-dependiente, en hombres y mujeres jóvenes y en hombres de mediana edad. En las mujeres con baja ingesta de calcio (<499 mg / día), el riesgo de periodontitis es 54% mayor en comparación con aquellas con un mayor nivel de ingestión de calcio (> 800 mg / día). Sin embargo, es importante señalar que en este estudio, la asociación entre los niveles de calcio séricos y la severidad de la enfermedad periodontal sólo fue significativa en mujeres jóvenes. No obstante, es en ese preciso momento en que la masa ósea alcanza su pico puede influir negativamente en la densidad del hueso alveolar ⁽¹²⁶⁾.

Amarasena y colaboradores (2007) observaron una relación inversa entre el nivel plasmático de calcio y la progresión de la enfermedad periodontal. En un estudio longitudinal en 266 ancianos no institucionalizados, este grupo de autores observó que los pacientes con bajos niveles de calcio tenían una probabilidad 10 a 100 veces superior de presentar pérdida de inserción que aquellos con un nivel elevado de calcio y sin pérdida de inserción inicial. Los datos presentados sugieren que los pacientes con enfermedad más extensa son los más afectados por cambios en los niveles de calcio ⁽¹²⁹⁾.

Miley et al. (2009) verificaron, en un grupo de pacientes en tratamiento periodontal de mantenimiento, que la administración de suplementos de calcio y vitamina D conduce a una mejor salud periodontal, traducida por una reducción de la profundidad de sondaje, reducción del BOP, menor afectación de las furcas, menor pérdida inserción y menor pérdida de altura de la cresta ósea alveolar ⁽¹³⁰⁾.

En relación al papel de la vitamina D en la enfermedad periodontal, son varios los estudios que muestran que las mujeres que toman suplementos de vitamina D son menos propensas a tener enfermedad periodontal. La vitamina D y sobre todo su forma activa, 1,25-dihidroxi-vitamina D, tiene efectos anti-inflamatorios y antimicrobianos. Este efecto se produce mediante la modulación de la producción de citoquinas inflamatorias por las células inmunes y estimulando la secreción de péptidos con acción anti-bacteriana por células del linaje monocito-macrófago ⁽¹²⁴⁾. Las células implicadas en los procesos

inflamatorios como los macrófagos, linfocitos T y B y las células dendríticas tienen receptores para la vitamina D, existiendo varias evidencias de la interacción de la vitamina D con el sistema inmune, incluyendo la inhibición de los linfocitos T, IL-2 e interferón gama ⁽¹³¹⁾. Recientemente se ha descubierto una asociación entre la disminución de los niveles plasmáticos de vitamina D y el aumento de la activación de citoquinas que participan en la osteoclastogénesis como el RANKL, IL-1 y TNF- α ⁽¹⁰¹⁾. El papel potencial de la vitamina D en la enfermedad periodontal es apoyado por estudios que muestran que los polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D están asociados a la pérdida de hueso alveolar, pérdida de inserción y pérdida dental ⁽¹⁹⁾.

La suplementación con calcio es un enfoque universal en el tratamiento de la osteoporosis, pero el efecto de estos suplementos es mayor cuando la ingesta de calcio en la dieta es baja ⁽⁷⁵⁾. Debemos tener en cuenta que la hipocalcemia no es una causa de la enfermedad periodontal, y su efecto sería siempre indirecto ⁽¹²⁶⁾. Sin embargo, *Civitelli et al.* (2002) sostienen que el cuidado dental regular y la suplementación con calcio y vitamina D podría ser suficiente para prevenir la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas ⁽⁶⁵⁾.

3.7.2 Terapéutica farmacológica

Las personas que tienen antecedentes de fracturas por fragilidad o un T-score <2.5 DE tienen indicación para hacer tratamiento farmacológico para la osteoporosis ⁽⁶⁹⁾. En la actualidad existen varios medicamentos en el mercado para el tratamiento de la osteoporosis, con diferentes mecanismos de acción (tabla 14).

Tabla 14 - Medicamentos disponibles en Portugal para el tratamiento de la osteoporosis [fuente: *Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento*, INFARMED 2011⁽¹²⁴⁾].

Bifosfonatos

- Ácido etidrónico
- Ácido alendrónico
- Ácido clodrónico
- Ácido ibandrónico
- Ácido pamidrónico
- Ácido risedrónico
- Ácido tiludrónico
- Ácido zoledrónico

Bifosfonatos, asociaciones

- Ácido alendrónico y colecalciferol

Tabla 14 - Medicamentos disponibles en Portugal para el tratamiento de la osteoporosis [fuente: *Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento*, INFARMED 2011⁽¹²⁴⁾].

Antagonistas hormonales

- Raloxifeno

Otros

- Ranelato de estroncio
 - Teriparatida
 - Vitamina D
 - Suplementos de calcio
 - Calcitonina
 - Denosumab
-

Los objetivos terapéuticos pueden ser dos: evitar la pérdida ósea o restaurar la masa ósea. En este último caso, además de la inhibición de la resorción ósea es necesario estimular la formación ósea⁽¹²⁵⁾.

Existen pruebas claras de que la terapia de reemplazo hormonal previene la osteoporosis y ayuda a mantener la densidad mineral ósea en varios lugares del esqueleto, mediante la inhibición de la formación/función de los osteoclastos, pudiendo también tener un efecto positivo sobre los osteoblastos^(11,64,68). Además, parece que la adición de progesterona potencia este efecto ahorrador de hueso del estrógeno⁽⁶⁰⁾.

La tibolona, los fitoestrógenos, el fluoruro, el calcitriol y la vitamina K, aún no han demostrado una reducción en el riesgo de fractura y no deben considerarse en el tratamiento de la OPM⁽⁶⁹⁾. Por otra parte, la eficacia y seguridad de las asociaciones de fármacos anti-resortivos en el tratamiento de la OP no están establecidas⁽⁶⁹⁾.

La calcitonina inhibe la actividad de los osteoclastos y reduce el recambio óseo⁽⁶⁷⁾, aunque sus efectos sobre la enfermedad periodontal necesitan ser aclarados. Al tener una eficacia menor que otros fármacos, el uso de la calcitonina se limita a los casos en que existe toxicidad o intolerancia a otros fármacos⁽⁶⁹⁾.

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM's) como el raloxifeno son una alternativa eficaz para el tratamiento de la osteoporosis^(7,64,68). Estos compuestos actúan como agonistas en el hueso y en menor medida, sobre el metabolismo del colesterol, y como antagonistas en el hipotálamo, útero y tejido mamario⁽⁶⁰⁾. Debido a esta acción selectiva, el raloxifeno no tiene los efectos adversos sobre la mama y el endometrio

característicos de la THS. Sin embargo, tiene la desventaja de no reducir los síntomas menopáusicos.^(60,68) Por otra parte, la influencia de estos medicamentos en los parámetros periodontales está por estudiar^(60,83).

La PTH cuando es administrada de forma intermitente produce un aumento en el número y en la actividad de los osteoblastos⁽⁶⁸⁾. Su fragmento terminal -la teriparatida- se indica los casos de OP vertebral severa, o cuando hay intolerancia o fracaso con otros fármacos, no debiendo utilizarse durante un periodo superior a 18 meses⁽⁶⁹⁾. Al igual que los dos últimos, sus efectos sobre la enfermedad periodontal son poco conocidos. No obstante, un estudio observó una curación ósea acelerada en defectos periodontales después de la administración de este fármaco⁽¹²³⁾.

El ranelato de estroncio inhibe la resorción ósea y estimula la formación de hueso, posiblemente a través de un desacoplamiento del proceso de remodelación ósea. Además, algunos estudios *in vitro* sugieren que puede estimular la síntesis de colágeno, aunque su mecanismo de acción preciso no se conoce completamente⁽⁷⁾.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal con alta afinidad y selectividad para el receptor RANKL, imitando los efectos de la osteoprotegerina^(78,81). Este fármaco, introducido en el mercado Europeo en mayo de 2010, demostró reducir rápidamente los marcadores de resorción ósea, provocando un aumento significativo de la masa ósea^(85, 123). Algunos autores ya lo consideran como el fármaco de primera línea para el tratamiento la osteoporosis, ya que puede ser administrado dos veces al año y tiene menos efectos secundarios que los bifosfonatos, pero es importante señalar que también puede estar asociado a la osteonecrosis de los maxilares. Sin embargo, su reversibilidad (no es incorporado en el hueso como los bifosfonatos) puede ser una ventaja⁽⁸⁵⁾.

Justo en este momento, muchas otras categorías de medicamentos están en la fase de ensayos clínicos, siendo esperable que a corto plazo pueden existir nuevas armas disponibles para el tratamiento de la osteoporosis⁽⁸⁵⁾.

Efectos de los bifosfonatos en el periodonto

Los bifosfonatos son considerados la terapia de primera línea en la OP ^(6,64,67-69). Estos análogos del pirofosfato son absorbidos por el hueso recién formado, y se unen a los cristales de hidroxiapatita, impidiendo su crecimiento y disolución ^(17,32). Además, reducen el número de osteoclastos y su actividad, con la consecuente disminución de la resorción ósea ^(29,63,77,90,128). Estos fármacos se pueden dividir en dos clases: los bifosfonatos nitrogenados y no nitrogenados. Los primeros actúan a través de la competición con el ATP a nivel de los osteoclastos, activando el proceso de apoptosis de estas células, los segundos actúan mediante la inhibición de una enzima (la farnesil bifosfato sintetasa) involucrada en la síntesis de lípidos esenciales para el funcionamiento de los osteoclastos. La presencia de nitrógeno en su estructura impide su metabolización, haciendo que se acumulen en el organismo por largos periodos de tiempo.

Cada bifosfonato tiene su perfil de actividad propio, determinado por su cadena lateral, siendo que su potencia aumenta aproximadamente 10 veces entre cada generación ⁽³²⁾. Así, los bifosfonatos pueden ser administrados en diferentes pautas: diaria, semanal, mensual ^(6, 7, 67, 68). Después de 1-3 meses de tratamiento, se observa un descenso en los marcadores de resorción ósea ⁽⁷⁾. El cambio en los marcadores de formación sólo se produce 3-6 meses después, pero es posible que tarde más de un año hasta que los efectos sobre la DMO sean visibles ⁽⁸⁹⁾.

La administración conjunta de estrógenos y bifosfonatos permite obtener mejores resultados que la administración por separado de cada uno de estos fármacos en mujeres con osteoporosis establecida, aunque en algunos estudios no se observaron diferencias significativas ^(6, 63). Por otra parte, después del tratamiento con estrógenos, hay una pérdida acelerada de la masa ósea que no se observa después de la finalización del tratamiento con alendronato (aislado o en combinación con un estrógeno) ⁽⁷⁾. Es interesante notar que, después de cinco años de interrumpir el tratamiento con alendronato, sigue siendo posible observar algún efecto residual ⁽¹²³⁾.

Los bifosfonatos alteran la producción de mediadores de la osteoclastogénesis por parte de los osteoblastos, fibroblastos gingivales y del ligamento periodontal. El aumento de la producción de OPG y disminución de la producción de RANKL y IL-6, provoca una

disminución en la producción local de las moléculas responsables por la activación de los osteoclastos ⁽¹³²⁾. Algunos autores sugieren que los bifosfonatos pueden presentar propiedades anti-inflamatorias, además, los bifosfonatos inhiben directamente (*in vitro*) varias enzimas del hospedador, incluyendo las metaloproteinasas de la matriz (MMP) secretadas por los osteoclastos y otras células del periodonto ^(59, 90, 130)

Recientemente, se han sugerido otras aplicaciones para esta clase de fármacos, particularmente en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal. Ha sido sugerido que la utilización pulsátil de altas dosis de bifosfonatos podría ser utilizada para estimular la osteogénesis, junto con la utilización de biomateriales en defectos óseos, o promover la formación de hueso alrededor de los implantes ^(32, 132).

Los estudios en animales muestran que los bifosfonatos pueden prevenir la pérdida ósea en los dientes afectados, aunque no reduzcan la profundidad de las bolsas. En un ambiente ácido, como el existente en las bolsas periodontales, el alendronato es liberado de la hidroxiapatita, y puede tener un efecto citotóxico local sobre las células ⁽³²⁾. Existe la posibilidad de que altas dosis de alendronato aumenten la respuesta inflamatoria a través de una mayor producción de IL-1 e IL-6, por lo que en algunos estudios, dosis bajas de bifosfonatos inhiben la pérdida ósea, a diferencia de dosis más altas ⁽¹³²⁾.

Takaishi et al. (2005) reportaron que el etidronato es eficaz en la supresión de la pérdida ósea alveolar, lo que conduce a una mejora en la profundidad de sondeo y nivel de inserción en pacientes con osteoporosis y enfermedad periodontal ⁽⁴⁵⁾. Del mismo modo, *Lane et al.* (2005), en un estudio longitudinal con un año de duración, comprobaron que el tratamiento con bifosfonatos (alendronato y risedronato) mejoró significativamente la PS, CAL y BOP en comparación con un placebo. Después de los primeros seis meses de tratamiento hubo un aumento de la inserción, excepto en zonas con periodontitis avanzada⁽¹³³⁾. Estos datos sugieren que el tratamiento con bifosfonatos mejora los resultados clínicos del tratamiento periodontal no quirúrgico, pudiendo constituir un tratamiento coadyuvante en la preservación del hueso alveolar.

Estos resultados están de acuerdo con los presentados por *Rocha et al.* (2004), que observaron una mejora en varios parámetros periodontales en un grupo de 40 mujeres posmenopáusicas sometidas a tratamiento periodontal mecánico y que recibieran 10 mg/día

de alendronato. En comparación con el grupo placebo, el grupo que recibió alendronato mostró una mayor reducción de la profundidad de sondaje, reducción de la hemorragia gingival, disminución de la movilidad y de la distancia desde la unión cemento-esmalte a la cresta ósea ⁽¹³⁴⁾. Por el contrario, *Evio et al.* (2006) no observaron cambios periodontales en mujeres que recibieron 10 mg/día de alendronato durante un periodo de dos años ⁽⁶³⁾. Sin embargo, en este estudio, la evaluación periodontal se limitó a la utilización del CPTIN, omitiendo algunos parámetros periodontales como el índice de placa, índice gingival o la presencia de recesiones. Aparte de la ausencia de un grupo de control, cada grupo del estudio tenía un pequeño número de pacientes.

Una vez que los bifosfonatos tienen una alta afinidad por el hueso en remodelación y recientemente mineralizado, su combinación con marcadores radiactivos puede ser muy útil para el diagnóstico ^(17, 32). Al detectar las zonas con pérdida ósea activa, es posible actuar precozmente y de un modo más agresivo. Sin embargo, su uso aún no se ha convertido en una rutina en la práctica clínica debido a problemas como el coste, accesibilidad, necesidad de la irradiación y administración intravenosa ⁽³²⁾.

Se necesitan más estudios para confirmar el efecto de los bifosfonatos sobre la enfermedad periodontal, y sobre todo su durabilidad ⁽¹⁷⁾. Por otra parte, es conocido que muchos pacientes con enfermedad periodontal tienen que ser sometidos a cirugía periodontal, extracción de los dientes con mal pronóstico, o la colocación de implantes en algún momento de sus vidas, aumentando el riesgo de osteonecrosis asociada a los bifosfonatos (ONMB). Como se mencionó, la ONMB es un problema grave, que sigue suscitando bastante controversia. Es posible que en el futuro sean desarrolladas nuevas formulaciones o vías de administración, que tengan un efecto positivo en los tejidos periodontales, sin causar los dichos efectos secundarios.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La disminución de los niveles de estrógenos durante la menopausia puede ser responsable del agravamiento de la condición periodontal en mujeres con periodontitis.

Los objetivos planteados en el presente trabajo son:

- Analizar el posible efecto de la menopausia en la severidad de la enfermedad periodontal, a través de la comparación de diversos parámetros generales, orales y periodontales en dos grupos de mujeres con periodontitis: unas premenopáusicas y otras postmenopáusicas.
- Estudiar la posible influencia de fármacos con efecto sobre el tejido óseo como la terapia hormonal sustitutiva y los bifosfonatos sobre estos parámetros orales y periodontales.

MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Población de estudio, tamaño y selección de la muestra

Este estudio transversal descriptivo ha sido llevado a cabo en la *Clínica Universitaria del Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz (Monte da Caparica, Almada, Portugal)* en el periodo comprendido entre junio de 2009 y julio de 2011, y fue previamente autorizado por la Comisión de Ética y Dirección Clínica de la misma institución (anexo 1).

La localidad de *Monte de Caparica* se encuentra a 7 km. de la capital *Lisboa*, constituyendo una zona predominantemente urbana y densamente poblada. Esta clínica recibe pacientes de toda la región sur del país, aunque la gran mayoría es proveniente de las zonas circundantes (*Distritos de Lisboa y Setúbal*).

Las potenciales candidatas fueron seleccionadas a través de un método de muestreo por conveniencia, entre todas las pacientes referenciadas por primera vez a la consulta de periodoncia. En un contacto inicial se realizó una preselección de las mujeres entre 35 y 85 años con sospecha de periodontitis crónica.

Posteriormente se explicó a estas pacientes los objetivos del estudio, incluyéndose en el mismo todas las pacientes que manifestaron el deseo de participar, firmando el documento de consentimiento informado, y que reunían los criterios de inclusión previamente definidos.

Inicialmente se evaluaron 111 mujeres, una de ellas se negó a participar alegando falta de tiempo, tres no tenían el número mínimo de dientes establecido, 4 no cumplían los criterios utilizados para definir la presencia de la enfermedad periodontal, y una ya se encontraba participando en otro estudio (figura 4). La muestra final estaba compuesta por 102 mujeres.

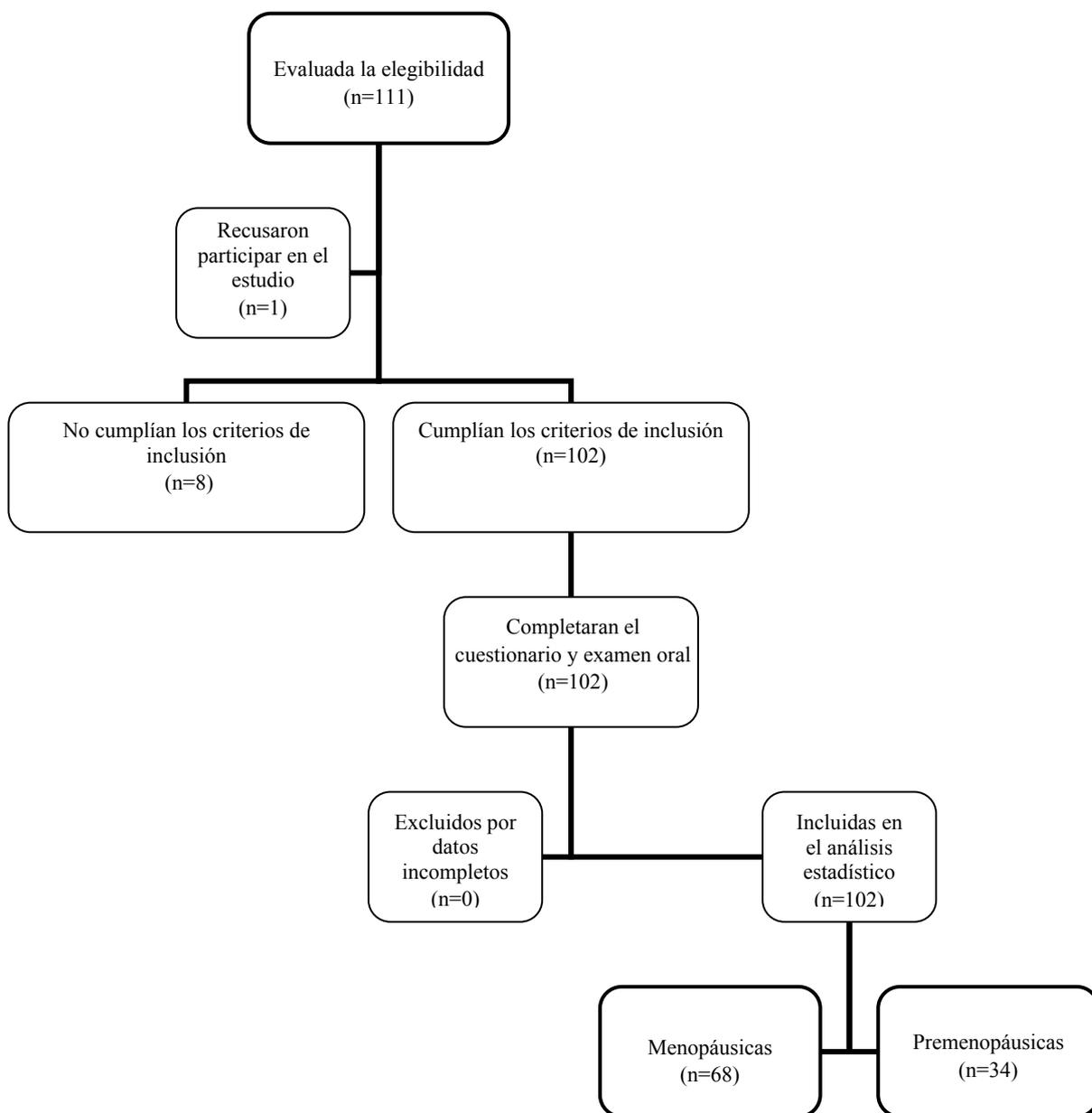


Figura 4 – Distribución de las participantes

Las participantes fueron divididas en 2 grupos: un grupo de mujeres menopáusicas con periodontitis (grupo de estudio), y otro constituido por mujeres pre-menopáusicas con periodontitis (grupo control). Los criterios de inclusión y exclusión para el grupo de estudio y grupo control se resumen en las tablas 15 y 16, respectivamente.

Tabla 15 - Criterios de inclusión y exclusión para el grupo de estudio

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Mujeres en la menopausia (1 año desde la última menstruación)	- Diagnóstico de periodontitis agresiva
- Edad ≥ 35 y ≤ 85 años	- No responder al cuestionario
- Tener al mínimo 6 dientes	- No completar el examen periodontal
- Diagnóstico de periodontitis crónica	- Estar involucrado en otro estudio
- Ausencia de tratamientos periodontales en el último año	

Tabla 16 – Criterios de inclusión y exclusión para el grupo control

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Edad ≥ 35 años	- Diagnóstico de periodontitis agresiva
- Presencia de menstruaciones regulares	- No responder al cuestionario
- Tener al mínimo 6 dientes	- No completar el examen periodontal
- Diagnóstico de periodontitis crónica	- Estar involucrado en otro estudio
- Ausencia de tratamientos periodontales en el último año	

Concepto de enfermedad periodontal

En este estudio se utilizó la definición de enfermedad periodontal propuesta por el grupo de trabajo y vigilancia de la enfermedad periodontal del *Centers for Disease Control and Prevention* (Page & Eke, 2007). Según esta definición, una persona tiene periodontitis severa cuando tiene dos o más sitios interproximales con una pérdida de inserción clínica $CAL \geq 6$ mm (en dientes diferentes) y uno o más sitios interproximales con una profundidad al sondaje $PS \geq 5$ mm. Se consideró que la mujer tenía periodontitis moderada cuando presentaba dos o más sitios interproximales con una $CAL \geq 4$ (en dientes diferentes), o dos o más sitios interproximales con una $PS \geq 5$ (en dientes diferentes)⁽⁴¹⁾. La severidad de la enfermedad periodontal no constituyó motivo de exclusión.

Concepto de estado menopáusico

En la definición del estado menopáusico se adoptaron los criterios utilizados por el *National Institute of Dental Research* y *National Institute of Aging* (Strekfus, 1998). Así, se consideró que la mujer estaba en la menopausia cuando no presentaba menstruaciones

hacia más de un año, o había sido sometida a una histerectomía con ooforectomía bilateral. Las mujeres sometidas a histerectomía sin ooforectomía bilateral se consideraron menopáusicas cuando alcanzaran la edad en que 90% de las mujeres estudiadas tuvieran la menopausia natural (56 años). Además, las mujeres se consideraron premenopáusicas cuando tenían un ciclo menstrual regular, con un flujo normal y ausencia de periodos de amenorrea. Las mujeres perimenopáusicas (con ciclos menstruales irregulares) fueron incluidas en el grupo de mujeres premenopáusicas.

5.2 Protocolo de estudio

5.2.1 Cuestionario

Todos los datos han sido recogidos en una sola ocasión, utilizando un formulario diseñado para este propósito. Después de la explicación de los objetivos del estudio y obtención del consentimiento, se aplicó a todas las participantes un cuestionario estructurado en 48 preguntas.

El cuestionario fue aplicado por distintos evaluadores (diferentes del examinador que realizó las mediciones), siguiendo las instrucciones que lo acompañaban y realizando las preguntas de una forma estandarizada. En la primera parte de este cuestionario, se recogieron los **datos personales** de las pacientes: nombre, edad (años completos en el día del examen), lugar de nacimiento, raza, profesión, nivel de escolaridad y contactos.

El **nivel de educación** se clasificó en: sin educación, educación primaria, educación secundaria, bachillerato o grado, master o doctorado. Las ocupaciones se agruparon en varios grupos de acuerdo con la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de 2008 (tabla 17).

Tabla 17 - Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones, 2008 [Adaptado de: CIUO - 2008, Organización Internacional del Trabajo, Ginebra 2007] ⁽¹³⁵⁾

Codificación	Ocupación
1	Directores y gerentes
2	Profesionales científicos e intelectuales
3	Técnicos y profesionales de nivel medio

Tabla 17 - Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones, 2008 [Adaptado de: CIUO - 2008, Organización Internacional del Trabajo, Ginebra 2007] ⁽¹³⁵⁾

4	Personal de apoyo administrativo
5	Trabajadores de los servicios y vendedores de comercios y mercados
6	Agricultores y trabajadores calificados agropecuarios, forestales y pesqueros
7	Oficiales, operarios y artesanos de artes mecánicas y de otros oficios
8	Operadores de instalaciones y máquinas y ensambladores
9	Ocupaciones elementales
10	Ocupaciones militares

A través del peso y altura se calculó el **índice de masa corporal** o índice de *Quetelet* (tabla 18), empleando la siguiente fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura}^2 \text{ (m)}$.

Tabla 18 - Clasificación Internacional del peso del adulto, según el IMC [adaptado de: *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*, OMS 1995] ⁽¹³⁶⁾

IMC ((kg/m ²))	Clasificación
<18.50	Infrapeso
18.5-24.99	Normal
25-29.9	Sobrepeso
≥30	Obeso

Se preguntó detalladamente sobre **enfermedades** (diagnosticadas por el médico) o si tomaban alguna medicación (incluyendo medicamentos sin prescripción y suplementos dietéticos), a través de una pregunta de respuesta abierta.

Se efectuó una historia del **consumo tabaco**, haciendo una categorización de las pacientes en: no fumadoras, fumadoras actuales y ex-fumadoras. Las pacientes fueron consideradas como no fumadoras, si nunca han consumido tabaco regularmente o si consumieron menos de 100 cigarrillos a lo largo de su vida (*Nishida, 2000*). Para las fumadoras se tuvo en cuenta la duración del hábito (número de años) y se calculó también el número de paquetes/año, multiplicando el número de paquetes consumidos por día por el número de años de consumo.

En relación al **consumo de alcohol**, las participantes fueron clasificadas como: no bebedoras, ex-bebedoras, bebedoras moderadas y grandes bebedoras. Utilizando la definición del *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (Li, 2008) se consideró que la mujer era bebedora cuando ha consumido por lo menos una bebida en los últimos doce meses ⁽¹³⁷⁾. Se consideró que una mujer era una bebedora moderada, si no consumía más de una bebida por día. Según esta definición (*US Department of Agriculture Dietary Guidelines, Zakhari 2007*) una bebida equivale a 360 ml de cerveza, 150 ml de vino o 45 ml de licores destilados ⁽¹³⁸⁾.

En lo relativo al **estilo de vida y hábitos**, se preguntó a las pacientes si efectuaban ejercicio físico de un modo regular (más de 30 minutos de actividad continua por lo menos una vez por semana). Se llevó a cabo también una caracterización de los hábitos de higiene oral (cepillado, utilización de seda dental y colutorio), y si recibieron atención dental preventiva. Sobre este último punto se preguntó sobre la última consulta odontológica y la historia de tratamientos periodontales previos.

Posteriormente, se efectuó una **historia ginecológica** para determinar el nivel de exposición hormonal. En ella se han considerado datos como: la edad de la menarquia, número de embarazos, número de partos, edad de la menopausia, tipo de menopausia (natural o quirúrgica), utilización de anticonceptivos y utilización de terapia de sustitución hormonal por un periodo superior a tres meses. Al respecto de la utilización de THS se consideró los años de utilización, tipo, dosis y ruta de administración. La edad reproductiva se calculó substrayendo la edad de la menarquia a la edad de la menopausia, o para mujeres premenopáusicas substrayendo la edad de la menarquia a la edad cronológica. Este periodo corresponde al intervalo de tiempo en el que hay una mayor exposición a los estrógenos.

Por ultimo, se averiguó la presencia de **síntomas menopáusicos** sistémicos, incluyendo también una pregunta específica sobre la presencia o ausencia de ciertos síntomas orales normalmente asociados con la menopausia.

5.2.2 Evaluación oral

El examen clínico ha sido efectuado por un solo examinador calibrado (RA), en una zona reservada de la clínica universitaria. Para ello, el observador tenía a su disposición un sillón dental con iluminación y aspiración adecuadas, además de los siguientes materiales: guantes, mascarilla, gafas de protección, sonda periodontal CP-12 (*Hu-Friedy*[®], Chicago, IL, EEUU), espejo y compresas. El estudio siguió un estricto protocolo de asepsia, de acuerdo con el manual de buenas prácticas en vigor en la clínica universitaria.

El responsable de la recogida de los parámetros dentales y periodontales desconocía -en el momento de las mediciones- el grupo al que cada participante estaba asignado. El examen se inició con el registro de todos los dientes ausentes, cariados y obturados, excluyendo los terceros molares. Cuando fue aplicable, se anotó el motivo de la pérdida dental, de acuerdo con las siguientes posibilidades: caries, enfermedad periodontal, fractura, varios o indeterminado.

Se calculó para cada paciente el índice CAO-D de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1997), añadiendo el número de dientes permanentes con caries (C), número de dientes ausentes por caries (A) y número de dientes obturados libres de caries (O). Se consideró que un diente tenía caries, cuando una o más superficies necesitaban restauración debido a la misma, excluyendo dientes fracturados u obturaciones fracturadas sin caries. Si un diente tenía simultáneamente una obturación y una caries, se consideró solamente como cariado, además, las raíces retenidas también fueron consideradas como dientes cariados⁽¹³⁹⁾.

Puesto que no todas las mujeres recuerdan con detalle su historia dental, los dientes fueron clasificados como ausentes independientemente de hubieren sido extraídos o estén congénitamente ausentes. Los terceros molares tampoco fueron considerados en el cálculo de este índice. Por último, en esta parte del examen oral se verificó si las pacientes eran portadoras de prótesis fijas o removibles.

Cada examen tuvo una duración media de unos 20 minutos, y en caso de dudas durante el examen, el evaluador tenía a su disposición una radiografía panorámica de cada paciente.

5.2.3 Evaluación periodontal

La evaluación periodontal se realizó en todos los dientes completamente erupcionados, excluyendo 3^{os} molares, raíces e implantes. El examen empezó por la determinación del índice de placa (*Simplified Plaque Index, O'Leary et al., 1972*).

El índice de placa (IP) evalúa la presencia de placa en cuatro superficies por diente (distal, bucal, mesial y lingual), atribuyendo un valor positivo siempre que se visualiza placa bacteriana, independientemente de la cantidad. El cálculo del número de superficies con placa dividida por el número total de superficies examinadas permite calcular un porcentaje.

Se evaluó la presencia de cálculo supragingival en cada sextante, atribuyendo una puntuación única, independiente del número de superficies con sarro: sin sarro [0] con sarro supragingival [1], calculando después un valor medio de la cantidad de cálculo por paciente.

Se utilizó una sonda CP-12 calibrada de 3 en 3 mm. en todas las mediciones, colocando la misma paralelamente al eje largo del diente e intentando no ejercer una presión superior a 25 pounds. Al efectuar la medición de la profundidad de sondaje y pérdida de inserción se buscó:

- Eliminar, con una punta de ultrasonidos, cualquier porción de sarro capaz de interferir con el sondaje.
- Cuando había una obturación a nivel de la unión amelocementaria, la posición de esta última se determinó basada en los dientes adyacentes. Sí embargo, en caso de ser totalmente imposible determinar la posición de la misma, dicha localización fue excluida.

La profundidad al sondaje (PS), se define como la distancia en milímetros desde el margen gingival al fondo de la bolsa o surco ⁽²⁴⁾, y se midió en seis localizaciones por diente (mesio-bucal, centro-bucal, disto-bucal, mesio-lingual, centro-lingual y disto-lingual). Al mismo tiempo, se determinó los puntos con sangrado al sondaje (BOP) después de 10 segundos, asignando un valor a cada diente: sin sangrado [0], con sangrado [1]. De acuerdo con estos valores se calculó la puntuación de sangrado al sondaje, que es la suma del número total de sitios con sangrado, dividido por el número total de lugares examinados.

La ausencia de sangrado al sondaje se puede utilizar como un indicador de la salud gingival, y es un buen criterio para evaluar la estabilidad periodontal con un valor predictivo próximo al 100%. Ya la presencia de sangrado al sondaje tiene un valor predictivo modesto (30%), en la previsión de la pérdida de inserción futura ⁽²³⁾.

Del mismo modo que para la PS, la recesión gingival (REC) se determinó midiendo la distancia en milímetros desde la unión amelocementaria al margen gingival. Se calculó la pérdida de inserción clínica (PIC) para cada una de las seis localizaciones por diente a través de la suma de la PS y REC. Posteriormente, a través de la suma de todos los valores de la PIC para cada diente dividido por seis, se obtuvo el valor medio de la PIC para cada diente. La suma de todos los valores medios de la PIC dividida por el número de dientes examinados permitió obtener el valor medio de la PIC por paciente. La pérdida de inserción media nos permite tener una idea de la gravedad de la enfermedad, mientras que el número de dientes con bolsas nos permite tener una idea de la extensión de la enfermedad.

Se evaluaron también los defectos de furca, clasificándolos en: no afectados [0]; lesión incipiente con una profundidad horizontal de sondeo hasta 3mm. [1]; “*Cul de Sac*” con una profundidad horizontal de sondeo > 3 mm. sin se extender hacia el lado opuesto [2]; defectos de lado a lado [3] ⁽¹⁴⁰⁾.

También se evaluó la movilidad dental utilizando el mango del espejo y de la sonda, asignando a cada diente un valor de cero a tres: sin movilidad [0]; movilidad horizontal de 0,2 a 1 mm. [1]; movilidad horizontal superior a 1 mm. [2]; movilidad vertical [3]. Al igual que las variables anteriores, se calculó el promedio de la movilidad por paciente.

En este estudio no se realizó ningún tratamiento, pero tras el examen clínico, las pacientes fueron informadas sobre su estado de salud oral y periodontal y recibieron instrucciones de higiene oral. Posteriormente fue programada una nueva cita para empezar el tratamiento periodontal adecuado, y si se consideró necesario, se remitieron para su examen por otras especialidades.

5.2.4 Calibración del examinador

Previamente al inicio del estudio propiamente dicho, el examinador (RA) ha sido sometido a un entrenamiento y calibración por parte de otro observador experimentado, hasta obtener una concordancia superior a 90% en las mediciones de la PS y REC. Este entrenamiento ha sido efectuado 15 días antes del inicio de lo estudio, en 10 pacientes voluntarios. Se consideró haber concordancia entre las mediciones cuando la diferencia entre las mismas era $\leq 1\text{mm}$.

Posteriormente, el investigador principal realizó mediciones en un cuadrante en 5 pacientes con periodontitis (no involucrados en el estudio), y repitió la medición 15 días después con el fin de evaluar el acuerdo intra-examinador. Simultáneamente, un observador experimentado efectuó las mismas mediciones, a fin de calcular la concordancia inter-examinador.

La profundidad de sondaje y la recesión son variables cuantitativas por lo que se decidió utilizar el método de *Altman & Bland* (1986) en la evaluación del acuerdo entre observadores. Este método consiste en la representación gráfica de la relación entre dos variables de observación, de la siguiente manera: cálculo de la diferencia entre la observación A y la observación B (A - B) y un promedio de las observaciones A y B ($A + B / 2$). En la representación gráfica, la diferencia corresponde al eje Y y la media al eje X. La media de las diferencias corresponde al sesgo en las dos observaciones (positivo o negativo) y su desviación estándar se puede considerar como el error estimado⁽¹⁴¹⁾. Se puede calcular un intervalo de confianza aplicando el valor crítico (1,96 en el caso de un intervalo de confianza del 95%), definiendo así los límites del acuerdo.

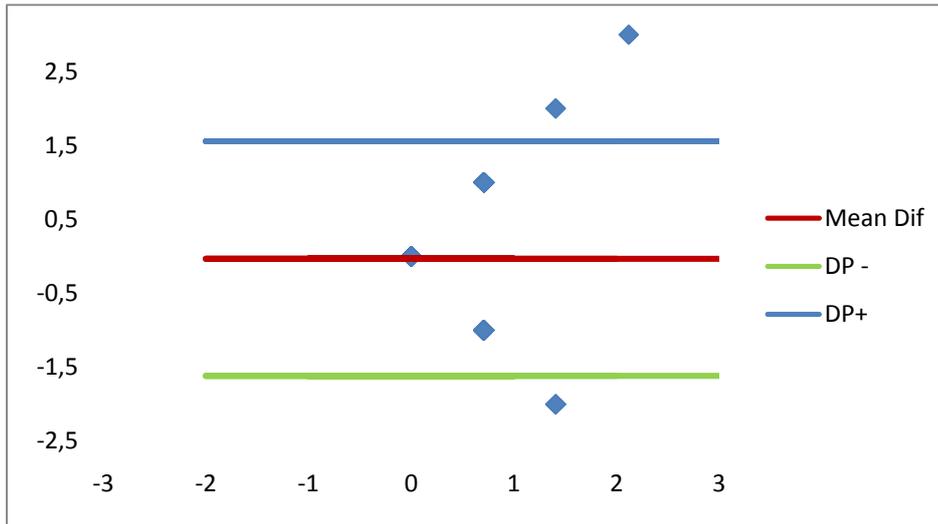
$$\text{Límite inferior} = \bar{x} - (\sigma \cdot 1,96)$$

$$\text{Límite superior} = \bar{x} + (\sigma \cdot 1,96)$$

La mayoría de las observaciones debe estar dentro del intervalo de confianza establecido para que se pueda considerar que existe un acuerdo en las observaciones o puntos de observación. Sin embargo, el cálculo de los intervalos de confianza requiere la existencia de una distribución normal de las variables, pero para las variables PS y REC no fue posible verificar el presupuesto de normalidad (test *Shapiro-Wilks* $p < 0,001$), por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas para muestras pareadas (test de *Wilcoxon*). Esta prueba

es adecuada para situaciones en las que el mismo sujeto (o unidad) se observa en dos momentos diferentes (o por dos evaluadores diferentes) y permite verificar las diferencias en la distribución de las observaciones de las variables correspondientes a dos momentos distintos de la observación.

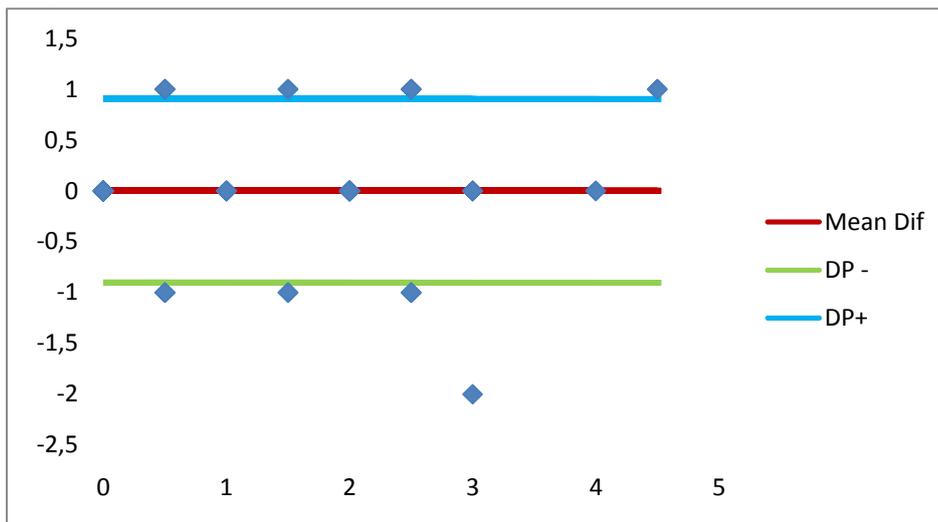
Gráfico 1 – Representación de las diferencias entre el observador A y B (variable PS)



PS DIF : Media (0,03); desviación estándar (0,81), -DE (-1,62); + DE (1,56)

El resultado de la prueba de *Wilcoxon* muestra que no existen diferencias en las órdenes distribución de las observaciones registradas en cada variable ($Z = -0,49$; *ns*).

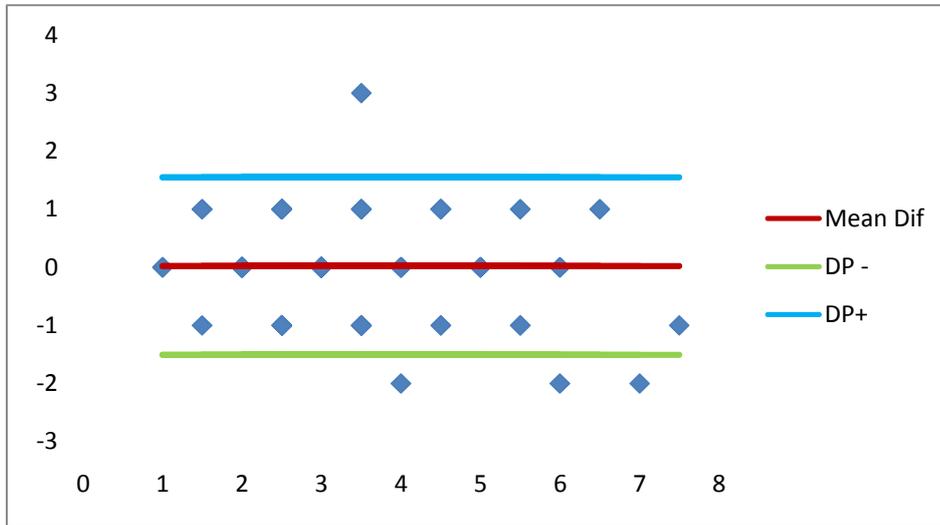
Gráfico 2 - Representación gráfica de las diferencias entre el observador A y B (variable REC)



REC DIF: Media (0,00); desviación estándar (0,46), -DE (-0,88); + DE (0,88)

El resultado de la prueba de *Wilcoxon* muestra que no existen diferencias en las órdenes distribución de las observaciones registradas en cada variable ($Z = 0,00$; *ns*).

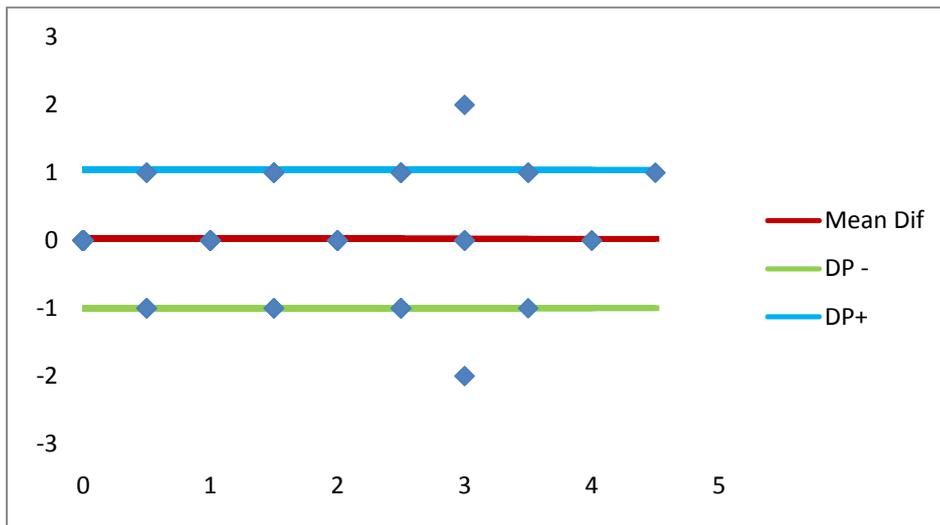
Gráfico 3 - Representación gráfica de las diferencias en la evaluación de la PS por el observador A (día 1 y día 15)



PS DIF: Media (0,02); desviación estándar (0,78), -DE (-1,51); + DE (1,55)

El resultado de la prueba de *Wilcoxon* muestra que no existen diferencias en las órdenes distribución de las observaciones registradas en cada variable ($Z = -0,13$; *ns*).

Gráfico 4 - Representación de las diferencias en la evaluación de la recesión gingival por el observador A (día 1 y día 15)



REC DIF: Media (0,02); desviación estándar (0,52), -DE (-1,00); + DE (1,04)

El resultado de la prueba de *Wilcoxon* muestra que no existen diferencias en las órdenes de distribución de las observaciones registradas para cada variable ($Z = -0,38$; *ns*).

En conclusión, se puede afirmar que las observaciones registradas no presentan diferencias estadísticamente significativas y por lo tanto, existe un acuerdo entre los observadores y los tiempos de observación.

5.3 Análisis Estadístico

Previamente al análisis estadístico se realizó un control de la cualidad de los datos, procurando detectar la presencia de datos incompletos o incorrectos. Al analizar los datos faltantes se observó que los mismos tenían un carácter aleatorio, y dada su baja frecuencia y carácter secundario, no motivaron la exclusión de ninguna de las participantes.

Después de la codificación, se introdujeron los datos del cuestionario y del examen clínico en una base de datos creada especialmente para este propósito, utilizando el *Microsoft Office Excel 2003*[®] (*Microsoft, Seattle, WA, EEUU*). En una de las hojas de cálculo se insertaron los datos del periodontograma, permitiendo calcular automáticamente los valores medios para los dientes / paciente en cuestión. Esta base de datos fue desarrollada de modo que sólo permitía la introducción de valores dentro de un rango predeterminado, minimizando así la posibilidad de entrada de datos incorrectos.

Posteriormente estos datos fueron exportados al programa SPSS[®] versión 17 (*SPSS inc, Chicago, IL, EEUU*), con el fin de realizar un análisis estadístico de los mismos. Debido al tamaño de la muestra, algunos datos fueron objeto de una recodificación (agrupados en una o más categorías) a fin de permitir su análisis estadístico.

En el análisis de datos, la unidad estadística fue el paciente. Entre los diversos parámetros periodontales examinados, se consideró que la pérdida de inserción es el parámetro más relevante, y por lo tanto, constituyó la variable dependiente al comparar el estado periodontal entre los dos grupos.

Se realizó una estadística descriptiva para todas las variables incluyendo medias, desviaciones estándar, rangos y porcentajes. Los valores promedio son útiles para explorar las tendencias, describir las diferencias en la severidad de la enfermedad y examinar las relaciones entre la enfermedad y potenciales predictores.

Para las variables cualitativas (nominales u ordinales), se utilizó el test *Chi-cuadrado* y test de *Fisher*. Para las variables cuantitativas (discretas o continuas) se utilizó el test no paramétrico de *Wilcoxon-Mann-Whitney* y la prueba *T* para muestras independientes.

Para algunas variables se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) y de la covarianza (ANCOVA), con el fin de controlar el efecto de posibles variables de confusión. Se estableció un nivel de significación de $\alpha = 0,05$ para todos los tests ($p < 0,05$).

RESULTADOS

6.1 Análisis de las pérdidas

De un total de 111 pacientes incluidas en una fase inicial, nueve fueron excluidas del estudio por diversos motivos: una se negó a participar reclamando falta de tiempo y ocho no cumplían los criterios de inclusión previamente establecidos (tabla 19).

Tabla 19 – Análisis de pérdidas		
Motivo de exclusión	n	%
Involucradas en otros estudios	1	0,900
Edad (< 35 ó > 85)	0	0
Insuficiente número de dientes	3	2,702
No cumplían los criterios utilizados para la definición de la enfermedad periodontal	4	3,603
Rechazo en completar el examen	1	0,900
Datos incompletos	0	0
Total	9	8,108

6.2 Caracterización de la muestra

De las 102 mujeres que completaron el examen periodontal, 68 fueron asignadas al grupo de estudio y 34 al grupo control. Las características generales de los dos grupos se resumen en la tabla 20.

Tabla 20 - Características generales de la población estudiada (n = 102)					
	Grupo Estudio (GE) (n=68)		Grupo Control (GC) (n=34)		p-valor
	n	%	n	%	
Edad (media ± DE)	61,15 (8,01)		44,79 (5,23)		$t(92,9) = 12,37$; $p < 0,001$
Nacionalidad					Fisher <i>ns</i>
Portuguesa	61	89,7%	28	82,4%	
Otra	7	10,3%	6	17,6%	
Nivel de formación					$X^2(1)=13,45$; $p < 0,001$
Básica	51	75,0%	13	38,2%	
Secundaria	9	13,2%	13	38,2%	
Superior	8	11,8	8	23,5%	
Raza					Fisher <i>ns</i>
Caucásica	63	92,6%	31	91,2%	
Negra	5	7,4%	3	8,8%	
Nº enfermedades sistémicas (media ± DE)	1,54 (1,11)		0,65 (0,65)		$U = 597,5$; $W = 1192,5$; $p < 0,001$
Nº medicamentos consumidos (media ± DE)	2,76 (2,52)		0,76 (0,89)		$U = 504,0$; $W = 1099,0$; $p < 0,001$
Índice de masa corporal (kg/m ²) < 18,4 (bajo peso)	0	0%	2	5,9%	

Tabla 20 - Características generales de la población estudiada (n = 102)

	Grupo Estudio (GE) (n=68)		Grupo Control (GC) (n=34)		<i>p-valor</i>
	n	%	n	%	
18.5-24.9 (peso normal)	20	29,4%	14	41,2%	<i>U</i> = 954,0; <i>W</i> = 1549,0; <i>ns</i>
25-29.9 (sobrepeso)	31	45,6%	10	29,4%	
≥30 (obesas)	17	25,0%	8	23,5%	
IMC (media ± DE)	27,78 (5,43)		26,15 (4,92)		
Consumo tabaco					
Nunca	49	72,1%	13	38,2	$X^2(1)=10,88$; <i>p</i> < 0,01
Fumadoras o ex-fumadoras	19	27,9%	21	61,8%	
Consumo alcohol					
Nunca	14	20,6%	8	23,5%	$X^2(1)=0,12$; <i>ns</i>
Bebedoras actuales o ex bebedoras	54	79,4%	26	76,5%	
Ejercicio físico regular					
Sí	44	64,7%	24	70,6%	$X^2(1)=0,35$; <i>ns</i>
No	24	35,3%	10	29,4%	
Una cita dental en el último año					
Sí	16	23,5%	12	35,3%	$X^2(1)=1,58$; <i>ns</i>
No	52	76,5%	22	64,7%	

ns – no significativo

Existen diferencias estadísticamente significativas en términos de edad entre los dos grupos: las pacientes en el grupo de estudio tienen una edad entre 43 y 80 años (media 61,15 ± 8,01 años), mientras que en el grupo control tienen una edad entre 35 y 54 años (media 44,79 ± 5,23 años).

Con respecto a la nacionalidad y la raza, no se observan diferencias significativas entre los dos grupos, pero es importante señalar que la gran mayoría de las participantes son de raza caucásica (92,15% de la muestra).

Al analizar la escolaridad, se observó que el 61,8% de las mujeres pertenecientes al grupo control había completado la educación secundaria o superior, frente a un 25% en el grupo de estudio ($p < 0,01$).

Con relación a los hábitos, no existen diferencias significativas entre el número de bebedoras y practicantes de ejercicio físico regular entre los dos grupos. Sin embargo, observamos la existencia de un alto porcentaje de bebedoras actuales o pasadas (GE 79,4%; GC 76,5%), aunque todas sean consumidoras moderadas. En lo relativo al consumo de tabaco, el porcentaje de fumadoras en el grupo control es casi el doble de la observada en el grupo de estudio (GE 27,9%; GC 61,8%). Por otro lado, se observa que el número de

paquetes/año es significativamente mayor en el grupo control (GE $3,02 \pm 8,25$ GE, GC $7,45 \pm 10,73$, $p < 0,001$).

En lo que concierne al índice de masa corporal, no se observan diferencias entre los valores medios para ambos los grupos; pero, al analizar la distribución IMC por categorías es importante notar que la gran mayoría de las mujeres tiene sobrepeso o son obesas (GE 70,6%; GC 52,9%).

A pesar de que el número medio de enfermedades sistémicas es diferente para el grupo de estudio ($1,54 \pm 1,11$) y grupo control ($0,65 \pm 0,65$), el número de casos para cada una de las categorías examinadas, especialmente en las enfermedades que tienen efectos conocidos sobre la enfermedad periodontal, es similar (tabla 21). Así, de las 102 mujeres, sólo 6 en el grupo de estudio (8,82%) y 2 en el grupo control (5,88%) tenían diabetes.

En la presencia de osteoporosis las diferencias son más significativas: en el grupo de mujeres premenopáusicas: el 2,94 % afirmó que le había sido diagnosticada esta enfermedad, mientras que en el grupo de mujeres menopáusicas este porcentaje se elevó hasta el 35,29 %. Aún en relación al tipo de enfermedades presentes, cabe señalar que, para algunas de las categorías que constituían una opción de respuesta en el cuestionario (insuficiencia renal, osteomielitis, cáncer, HIV), no hubo observaciones positivas.

Tabla 21 - Enfermedades sistémicas más prevalentes					
	Grupo Estudio (n=68)		Grupo Control (n=34)		p- valor
	n	%	n	%	
Diabetes					
No	62	91,2	32	94,1	Fisher <i>ns</i>
Sí	6	8,8	2	5,9	
Hipertensión arterial					
No	38	55,9	27	79,4	Fisher <i>ns</i>
Sí	30	44,1	7	20,6	
Cardiovascular					
No	60	88,2	32	94,1	Fisher <i>ns</i>
Sí	8	11,8	2	2	
Insuficiencia renal					
No	68	100	34	100	*
Sí	-	-	-	-	
Alt. Tiroides					
No	62	91,2	32	94,1	Fisher <i>ns</i>
Sí	6	8,8	2	5,9	
Osteoporosis					
No	44	64,7	33	97,1	$X^2(1)=12,82$; $p < 0,001$
Sí	24	35,3	1	2,9	

Tabla 21 - Enfermedades sistémicas más prevalentes					
	Grupo Estudio		Grupo Control		p- valor
	(n=68)		(n=34)		
	n	%	n	%	
Osteomielitis					
No	68	100	34	100	*
Sí	-	-	-	-	
Artritis reumatoide					
No	61	89,7	34	100	Fisher <i>ns</i>
Sí	7	10,3	0	-	
Enf. psiquiátricas					
No	62	91,2	33	97,1	Fisher <i>ns</i>
Sí	6	8,8	1	2,9	
Cáncer					
No	68	100	34	100	*
Sí	-	-	-	-	
HIV					
No	68	100	34	100	*
Sí	-	-	-	-	
Otras					
No	51	75,0	28	82,4	Fisher <i>ns</i>
Sí	17	25,0	6	17,6	

* La falta de observaciones no permite la realización de las pruebas estadísticas asociadas; *ns* – no significativo.

El número medio de medicamentos consumidos fue de $2,76 \pm 2,52$ para el grupo de estudio y $0,76 \pm 0,89$ para el grupo control. Considerando cada una de las categorías de medicamentos examinados (tabla 22), se observa que no existen diferencias significativas en el número de usuarios entre los dos grupos, excepto en la categoría de los ansiolíticos/antidepresivos y antihipertensivos/otros fármacos para el sistema cardiovascular.

Los fármacos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis (considerando sólo el grupo de estudio y el uso actual) son: los bifosfonatos (11,74%), seguidos de la THS (4,41%). Si se considera el uso pasado de THS, el porcentaje de usuarias aumenta hasta el 26,47%. Por otra parte, es importante subrayar que sólo 4 mujeres (5,88%) efectuaban suplementos calcio, y ninguna tomaba vitamina D.

Tabla 22 - Medicación habitual					
	Grupo Estudio		Grupo Control		p- valor
	(n= 68)		(n= 34)		
	n	%	n	%	
Bifosfonatos					
No	60	88,2	33	97,1	Fisher <i>ns</i>
Sí	8	11,8	1	2,9	
THS					
No	65	95,6	34	100	Fisher <i>ns</i>

Tabla 22 - Medicación habitual

	Grupo Estudio (n= 68)		Grupo Control (n= 34)		<i>p- valor</i>
	n	%	n	%	
Sí	3	4,4	0		
SERM's					
No	68	100	34	100	*
Sí	-	-	-	-	
Tibolona					
No	67	98,5	34	100	Fisher <i>ns</i>
Sí	1	1,5	0		
Ranelato de estroncio					
No	67	98,5	34	100	Fisher <i>ns</i>
Sí	1	1,5	0		
Calcio					
No	64	94,1	34	100	Fisher <i>ns</i>
Sí	4	5,9	0	-	
Antihipertensivos y otros fármacos sist. cardiovascular					
No	36	53,9	28	82,4	$X^2(1)=8,39;$ $p < 0,001$
Sí	32	47,1	6	17,6	
Antidiabéticos					
No	64	94,1	32	94,1	Fisher <i>ns</i>
Sí	4	5,9	2	2	
Antiepilépticos					
No	66	97,1	34	100	Fisher <i>ns</i>
Sí	2	2,9	0	0	
Ansiolíticos/ antidepresivos y otros fármacos SNC					
No	48	70,6	32	94,1	$X^2(1)=7,42$ $p < 0,01$
Sí	20	29,4	2	5,9	
Anticoagulantes o antiagregantes					
No	60	88,2	34	100	Fisher <i>ns</i>
Sí	8	11,8	0	0	
Antibióticos					
No	68	100	34	100	*
Sí	-	-	-	-	
Antiinflamatorios (AINES y AIE)					
No	59	86,8	33	97,1	Fisher <i>ns</i>
Sí	9	13,2	1	2,9	
Otros					
No	47	69,1	22	64,7	Fisher <i>ns</i>
Sí	21	30,9	12	35,3	

* La falta de observaciones no permite la realización de las pruebas estadísticas asociadas; *ns* – no significativo.

En relación a las citas de rutina, sólo un pequeño porcentaje de mujeres afirma recurrir al odontólogo en la ausencia de quejas, no existiendo diferencias significativas entre los grupos (tabla 23). Por otro lado, es importante destacar el hecho de que la gran mayoría de las mujeres no ha consultado el odontólogo en el último año (GE 64,7%; GC 76,5%).

En el que respecta a tratamientos periodontales previos, la mayoría de las mujeres nunca ha hecho ningún tipo de tratamiento (GE 63,2%; GC 61,8%), y cuando existió alguno tipo de

tratamiento, en la mayoría de los casos este se limitó a una tartrectomía (GC 27,9%; GE 35,3%). Aún en relación a los parámetros orales generales, se observó que la media del índice CAO-D es ligeramente mayor en el grupo de estudio que en el grupo control ($17,84 \pm 6,90$ y $16,68 \pm 5,48$ respectivamente), pero la diferencia no es significativa. En relación a los demás parámetros orales, sólo se aprecia una diferencia en el número de usuarios de prótesis dentales, que es mayor en el grupo de estudio ($p < 0,05$).

Tabla 23 - Parámetros orales					
	Grupo Estudio		Grupo Control		p-valor
	(n=68)		(n=34)		
	n	%	n	%	
Índice CAO-D (media \pm DE)	17,84(6,90)		16,68(5,48)		$t(100) = 0,86;$ <i>ns</i>
Prótesis removibles					$X^2(1)=4,67$ P < 0,05
Sí	31	45,6	8	23,5	
No	37	54,4	26	76,5	
Prótesis fijas					Fisher <i>ns</i>
Sí	1	1,5	3	8,8	
No	67	98,5	31	91,2	
Citas dentales regulares (rutina)					Fisher <i>ns</i>
Sí	14	20,6	12	35,3	
No	54	79,4	22	64,7	
Última cita dental					Fisher <i>ns</i>
≤ 1 año	16	23,5	12	35,3	
> 1 año	52	76,5	22	64,7	
Tratamientos periodontales previos					
Ninguno					
Sí	43	63,2	21	61,8	Fisher <i>ns</i>
No	25	36,8	13	38,2	
Detartraje					Fisher <i>ns</i>
Sí	19	27,9	12	35,3	
No	49	72,1	22	64,7	
Raspado					-
Sí	68	100	34	100	
No	-	-	-	-	
Cirugía					Fisher <i>ns</i>
Sí	1	1,5	0	0	
No	67	98,5	34	100	
Varios					Fisher <i>ns</i>
Sí	18	26,5	4	11,8	
No	50	73,5	30	88,2	

Al analizar los hábitos de higiene oral (tabla 24), tampoco se observan diferencias significativas. El porcentaje de mujeres que afirma cepillarse los dientes más de una vez al día es similar en ambos los grupos (79,4%). Ninguna de las mujeres refiere una frecuencia de cepillado inferior a una vez al día, pero la gran mayoría no utiliza

regularmente seda dental (GE 89,7 %, GC 76,5 %). Por otro lado, casi la mitad de las mujeres utiliza un enjuague bucal al menos una vez al día (GE 44,1%; GC 55,9%).

Tabla 24 - Hábitos de higiene bucal					
	Grupo Estudio (n=68)		Grupo Control (n=34)		p- valor
	n	%	n	%	
Cepillado					
Una vez al día	14	20,6	7	20,6	Fisher <i>ns</i>
Más de una vez al día	54	79,4	27	79,4	
Seda dental					
Nunca / Ocasionalmente	61	89,7	26	76,5	Fisher <i>ns</i>
Una o más veces al día	7	10,3	8	23,5	
Enjuagues					
Nunca / Ocasionalmente	38	55,9	15	44,1	Fisher <i>ns</i>
Una o más veces al día	30	44,1	19	55,9	
Tipo colutorio					
Clorhexidina					
Sí	4	5,9	4	11,8	Fisher <i>ns</i>
No	64	94,1	30	88,2	
Aceites esenciales					
Sí	18	26,5	4	11,8	Fisher <i>ns</i>
No	50	73,5	30	88,2	
Triclosan					
Sí	0	0	0	0	-
No	68	100	34	100	
Cloreto Cetilpiridinio					
Sí	0	0	0	0	-
No	68	100	34	100	
Otros					
Sí	12	17,6	3	8,8	Fisher <i>ns</i>
No	56	82,4	31	91,	
Desconocido					
Sí	17	25,0	10	29,4	Fisher <i>ns</i>
No	51	75,0	24	70,6	

* La falta de observaciones no permite la realización de las pruebas estadísticas asociadas; *ns* – no significativo.

Como se puede observar en la tabla 25, existe un porcentaje apreciable de mujeres con quejas a nivel oral (GE 22,1%; GC 29,2%), siendo que las mujeres en el grupo de estudio muestran una mayor frecuencia de xerostomía (63,2% vs. 32,4%; $p < 0.001$). En las restantes quejas no se observan diferencias entre los grupos.

Tabla 25 - Quejas orales más frecuentes

	Grupo Estudio (n=68)		Grupo Control (n=34)		<i>p- valor</i>
	n	%	n	%	
Presencia de quejas a nivel oral					
Sí	15	22,1	10	29,4	Fisher <i>ns</i>
No	53	77,9	24	70,6	
Quejas más frecuentes					
Sequedad en la boca (xerostomía)					
No	25	36,8	23	67,6	X ² (1)=8,68 <i>p</i> < 0,001
Sí	43	63,2	11	32,4	
Sensación de ardor					
No	59	86,8	33	97,1	Fisher <i>ns</i>
Sí	9	13,2	1	2,9	
Mal sabor					
No	37	54,4	20	58,8	Fisher <i>ns</i>
Sí	31	45,6	14	41,2	
Mal aliento					
No	33	48,5	16	47,1	Fisher <i>ns</i>
Sí	35	51,5	18	52,9	
Cambios en el gusto					
No	60	88,2	29	85,3	Fisher <i>ns</i>
Sí	8	1,8	5	14,7	

ns – no significativo

Por último, es importante señalar que más de mitad de las mujeres refiere la presencia de mal aliento (GE 51,5%; GC 52,9).

En relación a la historia hormonal (tabla 26), se comprueba que la edad de la menarquia es similar en ambos los grupos (GE 12,81; GC 12,34 años). La edad media en el momento de la menopausia fue de $49,34 \pm 5,57$ años, siendo que en el 83,8% de los casos esta ocurrió de forma natural.

Con respecto al número de embarazos, número de partos y utilización de anticonceptivos orales, no se observaron diferencias entre las mujeres pre- y post-menopáusicas. A pesar de no encontrarse diferencias significativas, en promedio, las mujeres en el grupo de estudio utilizaron anticonceptivos durante menos años que las demás, y presentan un mayor número de años reproductivos, en consecuencia de su edad más avanzada.

Tabla 26 - Historia hormonal

Parámetro	Grupo Estudio (n=68)	Grupo Control (n=34)	<i>p- valor</i>
Edad menarquia (media \pm DE)	12,81 (1,61)	12,34 (1,70)	$U = 858,0; W = 1386,0; ns$
Edad menopausia (media \pm DE)	49,34 (5,57)		

Tabla 26 - Historia hormonal

Parámetro	Grupo Estudio (n=68)	Grupo Control (n=34)	<i>p-valor</i>
N° de embarazos (media ± DE)	2,65 (1,84)	2,44 (2,36)	<i>U</i> = 979,5; <i>W</i> = 1574,5; <i>ns</i>
N° de partos (media ± DE)	1,79 (1,22)	1,71(1,06)	<i>U</i> = 1133,5; <i>W</i> = 1728,5; <i>ns</i>
Uso de anticonceptivos orales			
Años utilización (media ± DE)	9,25 (10,23)	10,57(10,97)	<i>U</i> = 927,5; <i>W</i> = 3205,5; <i>ns</i>
Años reproductivos (media ± DE)	36,67 (5,83)	33,18(5,83)	<i>t</i> (99) = 2,85; <i>p</i> < 0,01
Años exposición a los estrógenos (media ± DE)	37,76 (6,02)	9,01(10,80)	<i>U</i> = 28,5; <i>W</i> = 623,5; <i>p</i> < 0,001
Tipo menopausia			
Fisiológica	57 (83,8%)	-----	-----
Quirúrgica	11 (16,2%)	-----	-----
Síntomas menopáusicos			
Sí	60 (89,6%)	-----	-----
No	7 10,4%	-----	-----
% Utilizadoras THS	18 (26,5%)	-----	-----
Años de utilización de THS (media ± DE)	1,87 (2,93)	-----	-----
Efectos adversos de la THS			
Sí	2 (11,1%)	-----	-----
No	16 (88,9%)	-----	-----

ns – no significativo

Se observó que la gran mayoría de mujeres (91,17%) presentaba por lo menos un síntoma asociado con la menopausia, y una parte significativa (77,94%) presentaba dos o más síntomas, pero sólo el 26,5% de las mujeres menopáusicas efectuaba THS, siendo que el tiempo medio de uso fue de 1,87±2,93 años. Por último, cabe señalar que sólo dos mujeres han referido la presencia de efectos adversos imputables a la THS.

Los síntomas menopáusicos más frecuentes fueron: ansiedad (54,41%), insomnio (54,41%), irritabilidad (52,94%) y palpitaciones (45,58%). En el grupo de mujeres menopáusicas, sólo seis (8,82%) no presentaban ningún síntoma asociado con la menopausia (tabla 27).

Tabla 27 - Síntomas menopáusicos más frecuentes (Grupo de estudio, n=68)

Síntoma	n	Porcentaje
Sofocos	10	14,70%
Insomnio	37	54,41%
Sudoración excesiva	27	39,70%
Cefaleas	28	41,17%
Depresión	30	44,11%
Irritabilidad	36	52,94%
Ansiedad	37	54,41%
Palpitaciones	31	45,58%
Otros	5	7,35%
Ninguno	6	8,82%

Observando la tabla 28, se puede constatar que casi todas las mujeres tienen al menos un diente ausente. Además, las mujeres en la menopausia tienen menos dientes que las mujeres premenopáusicas ($p < 0,01$), pero el motivo de la pérdida dental es similar en ambos los grupos. Aunque las diferencias no sean significativas, se observa que el número de dientes perdidos debido a la enfermedad periodontal es ligeramente mayor en el grupo de estudio. El número de dientes perdidos exclusivamente debido a la enfermedad periodontal es relativamente pequeño; no obstante, más casos pueden quedar incluidos en la opción varios/indeterminada.

Tabla 28 - Comparación del número de dientes en las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas

	Grupo Estudio (n=68)	Grupo Control (n=34)	p-valor
Numero de mujeres con dientes ausentes (n/%)	66 (97,1%)	34 (100%)	Fisher <i>ns</i>
Numero de dientes ausentes (media ± DE)	10,83(5,90)	6,79(4,66)	$U = 710,5; W = 1035,5; p < 0,01$
Motivo de la pérdida			
Periodontal			
Sí	10 (14,7%)	2 (5,9%)	Fisher <i>ns</i>
No	58 (85,3%)	32 (94,1%)	
Caries			
Sí	33 (48,5%)	20 (58,8%)	Fisher <i>ns</i>
No	35 (51,5%)	14 (41,2%)	
Fractura			
Sí	3 (4,4%)	10 (29,%)	Fisher <i>ns</i>
No	65 (95,6%)	32 (97,1%)	
Varios			
Sí	21 (30,9%)	10 (30,9%)	Fisher <i>ns</i>
No	47 (69,1%)	24 (70,6%)	
Indeterminado			
Sí	1 (1,5%)	1 (2,9%)	Fisher <i>ns</i>
No	67 (98,5%)	33 (97,1%)	

ns – no significativo

La acumulación de placa esta fuertemente asociada al desarrollo de la enfermedad periodontal y caries dental, siendo que, juntas, estas dos entidades son las principales causas de pérdida dental. Se efectuó un análisis de covarianza para testar el efecto de las covariables, índice de placa y edad en el número de dientes perdidos. Como se observa en la tabla 29, el número de dientes ausentes es influenciado por el estado menopáusico (grupo de estudio vs. control), incluso después del ajuste del índice de placa ($F(1) = 15.83$, $p < 0,001$).

Tabla 29 - Análisis del efecto de la co-variable índice de placa sobre la relación entre el numero de dientes ausentes y estado menopáusico (análisis de covarianza paramétrica).

Variable dependiente: dientes ausentes						
Fuente Var	Suma Cuadrados	Grados libertad (DF)	Cuadrados medios	F de Snedecor	Significación F	Partial Eta squared
Modelo Corregido	556,680 ^a	2	278,340	9,806	0,000	0,165
Intercept	417,873	1	417,873	14,722	0,000	0,129
Índice de Placa	240,425	1	240,425	8,470	0,004	0,079
Grupo	449,354	1	449,354	15,831	0,000	0,138
Error	2810,075	99	28,385			
Total	12159,000	102				
Total Corregido	3366,755	101				

a- R Squared = 0,165 (Adjusted R Squared = 0,148)

Del mismo modo, después de ajustar el efecto del consumo de tabaco en el número de dientes ausentes (tabla 30), se verificó que éste ultimo sigue estando influido por la variable independiente (estado menopáusico) ($F(1) = 10.39$, $p < 0,01$).

Tabla 30 - Análisis del efecto del consumo de tabaco sobre la relación entre el numero de dientes ausentes y estado menopáusico (análisis de covarianza paramétrica).

Variable dependiente: dientes ausentes						
Fuente Var	Suma Cuadrados	Grados libertad (DF)	Cuadrados medios	F de Snedecor	Significación F	Partial Eta squared
Modelo Corregido	334,706 ^a	2	167,353	5,398	0,006	0,104
Intercept	4590,285	1	4590,285	148,059	0,000	0,614
Edad	55,889	1	55,889	1,803	0,183	0,019
Grupo	322,143	1	322,143	10,391	0,002	0,100
Error	2883,294	93	31,003			
Total	11882,000	96				
Total Corregido	3218,000	95				

a- R Squared = 0,104 (Adjusted R Squared = 0,85)

Por otro lado, los resultados muestran que, una vez ajustado el efecto de la edad (tabla 31), el número de dientes ausentes no es influenciado por el estado menopáusico (variable independiente) ($F(1) = 0,31$, ns).

Tabla 31 - Análisis del efecto de la co-variable edad sobre la relación entre el número de dientes ausentes y estado menopáusico (análisis de covarianza paramétrica),

Variable dependiente: dientes ausentes						
Fuente Var	Suma Cuadrados	Grados libertad (DF)	Cuadrados medios	F de Snedecor	Significación F	Partial Eta squared
Modelo Corregido	469,522 ^a	2	234,761	8,022	0,001	0,139
Intercept	,331	1	,331	,011	0,915	0,000
Edad	153,267	1	153,267	5,237	0,024	0,050
Grupo	9,047	1	9,047	,309	0,579	0,003
Error	2897,233	99	29,265			
Total	12159,000	102				
Total Corregido	3366,755	101				

a- R Squared = 0,139 (Adjusted R Squared = 0,122)

En la tabla 32 se observa la comparación de los parámetros periodontales entre mujeres pre- y posmenopáusicas. La cantidad de placa es superior en el grupo control ($p < 0,01$), a diferencia del número de sextantes con sarro que es similar en ambos los grupos. Como podemos observar, no existen diferencias significativas entre los grupos en los principales parámetros periodontales analizados, a excepción de un mayor porcentaje de localizaciones con $PS > 4\text{mm}$. en el grupo control ($p < 0,05$).

Tabla 32 - Distribución de las variables periodontales en el grupo de estudio y grupo control

Variable	Grupo Estudio (media±DE)	Grupo Control (media±DE)	<i>p</i> -valor
Índice de Placa (IP)	40,08 (20,24)	51,41 (20,69)	$U = 770,5; W = 3116,5;$ $p < 0,01$
Nº de sextantes con sarro	2,38 (2,25)	2,97 (2,59)	$U = 1038,0; W = 3384,0; ns$
Perdida de inserción (PIC)	4,31 (1,08)	4,05 (1,28)	$t(100) = 1,09; ns$
Profundidad de sondaje (PS)	3,25 (1,70)	3,25 (0,69)	$U = 1144,0; W = 3490,0; ns$
Recesión gingival (REC)	1,06 (0,81)	0,78 (0,70)	$U = 875,5; W = 1470,5,0; ns$
Bolsa más profunda	7,13 (2,09)	7,03 (1,59)	$U = 1105,0; W = 3451,5; ns$
Nº de Localizaciones $PS \geq 4$	34,10 (20,80)	45,68 (25,15)	$t(100) = -2,47; p < 0,05$
Nº de Localizaciones $PS \geq 6$	9,29 (13,25)	11,76 (11,86)	$U = 941,0; W = 3287,0; ns$

Tabla 32 - Distribución de las variables periodontales en el grupo de estudio y grupo control

Variable	Grupo Estudio (media±DE)	Grupo Control (media±DE)	<i>p</i> -valor
Nº de localizaciones con sangrado al sondaje (BOP)	37,75 (22,19)	38,48 (22,76)	$t(100) = -0,16; ns$
Movilidad	0,89 (0,59)	0,75 (0,56)	$U = 1124,5; W = 1719,5; ns$
Defectos de furca *	0,22 (0,58)	0,17 (0,43)	$U = 1128,0; W = 1723,0; ns$

*sólo para los molares; *ns* – no significativo.

Se efectuó también una comparación de los parámetros periodontales en mujeres con y sin osteoporosis. Se llevó a cabo este análisis para la mujeres en la menopausia (tabla 33), y también para toda la muestra (datos no presentados), siendo que, en ambos casos, no se observaron diferencias significativas en los parámetros periodontales en mujeres con y sin osteoporosis.

Tabla 33- Comparación de los parámetros periodontales en mujeres con osteoporosis y sin osteoporosis.

Variable	Grupo con Osteoporosis (n=24) (media±DE)	Grupo sin Osteoporosis (n=44) (media±DE)	<i>p</i> -valor
Índice de Placa (IP)	38,60 (22,39)	40,89 (19,19)	$t(66) = -0,44; ns$
Nº de sextantes con sarro	1,92 (2,06)	2,64 (2,32)	$U = 88,5; W = 94,5; ns$
Perdida de inserción (PIC)	4,30 (0,94)	4,32 (1,16)	$t(66) = -0,09; ns$
Profundidad de sondaje (PS)	3,14 (0,52)	3,31 (0,78)	$U = 89,0; W = 2234,0; ns$
Recesión gingival (REC)	1,16 (0,88)	1,00 (0,77)	$U = 84,0; W = 2229,0; ns$
Bolsa más profunda	7,08 (2,04)	7,16 (2,15)	$U = 62,0; W = 2207,0; ns$
Nº de Localizaciones PS ≥ 4	29,58 (14,68)	36,57 (23,26)	$t(66) = -1,33; ns$
Nº de Localizaciones PS ≥ 6	6,29 (8,19)	10,93 (15,20)	$U = 64,0; W = 2209,0; ns$
Nº de localizaciones con sangrado al sondaje (BOP)	33,13 (17,77)	49,26 (24,08)	$t(66) = -1,27; ns$
Movilidad	0,75 (0,58)	0,83 (0,60)	$U = 43,0; W = 49,0; ns$
Defectos de furca *	0,31 (0,68)	0,18 (0,52)	$U = 81,5; W = 2226,5; ns$

*sólo para los molares; *ns* – no significativo.

Otra de las cuestiones que se planteó fue si el uso de la THS o bifosfonatos se asocia a una menor gravedad de la enfermedad periodontal. Para ello, se compararon las mujeres que efectúan estos tratamientos con las que no efectúan. Se realizó este análisis dentro del grupo de estudio (tablas 34 y 35) y para la totalidad de la muestra (datos no presentados).

Tabla 34 - Comparación de los parámetros periodontales entre las mujeres menopáusicas que utilizan bifosfonatos (Bifosfonatos⁺) y las que no utilizan (Bifosfonatos⁻).

Variable	Bifosfonatos ⁺ (n=8) (media±DE)	Bifosfonatos ⁻ (n=60) (media±DE)	p-valor
Índice de Placa (IP)	43,19 (22,66)	39,67 (20,07)	$U = 219,0; W = 2049,0; ns$
Nº de sextantes con sarro	1,50 (1,41)	2,50 (2,32)	$U = 188,5; W = 224,5; ns$
Perdida de inserción (PIC)	4,75 (1,09)	4,26 (1,07)	$U = 170,0; W = 2000,0; ns$
Profundidad de sondaje (PS)	3,00 (0,56)	3,28 (0,71)	$U = 211,0; W = 247,0; ns$
Recesión gingival (REC)	1,75 (1,21)	0,97 (0,70)	$U = 121,0; W = 1951,0; ns$
Bolsa más profunda	6,88 (2,53)	7,17 (2,05)	$U = 209,0; W = 245,0; ns$
Nº de Localizaciones PS ≥ 4	20,25 (11,72)	35,95 (21,10)	$T(66) = -2,05; p < 0,05$
Nº de Localizaciones PS ≥ 6	4,25 (3,69)	9,97 (14,03)	$U = 192,0; W = 228,0; ns$
Nº de localizaciones con sangrado al sondaje (BOP)	22,74 (18,11)	39,75 (22,04)	$T(66) = -2,09; p < 0,05$
Movilidad	0,79 (0,80)	0,80 (0,57)	$U = 229,5; W = 265,5; ns$
Defectos de furca *	0,38 (0,74)	0,20 (0,56)	$U = 216,5; W = 2046,5; ns$
Dientes ausentes	15,50 (5,18)	9,87 (5,71)	$t(66) = 2,65; p < 0,01$

*sólo para los molares; ns – no significativo.

Como se comprueba en la tabla 34, las pacientes que toman bifosfonatos presentan menos bolsas con una PS ≥ 4 mm ($p < 0,05$) y un menor número de sitios con sangrado al sondaje ($p < 0,05$). En este caso, el consumo de tabaco e índice de placa podrían actuar como variables de confusión afectando la relación observada entre el sangrado al sondaje y el uso de bifosfonatos. Con el fin de controlar este efecto, realizamos un análisis de covarianza no paramétrica de *Quade*, ya que no fue posible garantizar los supuestos necesarios para efectuar una ANCOVA paramétrica (el número de observaciones es muy asimétrico).

Tabla 35 – Análisis del efecto del consumo de tabaco sobre la relación entre la sangrado al sondaje (BOP) y consumo de bifosfonatos (análisis de covarianza no paramétrica).

	Suma Cuadrados	Grados libertad (DF)	Cuadrados medios	F de Snedecor	Significación F
Entre-Grupos	3773,204	1	3773,204	4,837	0,032
Intra-Grupos	49149,539	63	780,151		
Total	52922,743	64			

A través del análisis de la tabla 35 se constata que se siguen observando diferencias estadísticamente significativas con respecto al BOP entre los dos grupos, después de controlar el efecto del consumo de tabaco (ANCOVA no paramétrica $F(1,63) = 4,84, p < 0,05$).

Del mismo modo, se siguen observando diferencias estadísticamente significativas en relación al BOP entre los dos grupos, después de controlar el efecto del índice de placa (F ANCOVA no paramétrica $(1,66) = 4,75; p < 0,05$) (tabla 36).

Tabla 36 – Análisis del efecto del índice de placa sobre la relación entre la sangrado al sondaje y consumo de bifosfonatos (análisis de covarianza no paramétrica).

	Suma Cuadrados	Grados libertad (DF)	Cuadrados medios	F de Snedecor	Significación F
Entre-Grupos	3734,366	1	3734,366	4,752	0,033
Intra-Grupos	51863,415	66	785,809		
Total	55597,782	67			

Por otro lado, en relación con el número de sitios con $PS \geq 4$ (tabla 37) también se encontró asociación estadísticamente significativa entre grupos después de controlar el efecto del índice de placa. (F ANCOVA no paramétrica $(1,66) = 4,81; p < 0,05$).

Tabla 37 - Análisis del efecto de la co-variable índice de placa sobre la relación entre el número de localizaciones con $PS \geq 4$ y consumo de bifosfonatos (análisis de covarianza no paramétrica).

	Suma Cuadrados	Grados libertad (DF)	Cuadrados medios	F de Snedecor	Significación F
Entre-Grupos	3655,105	1	3655,105	4,805	0,032
Intra-Grupos	50206,493	66	760,704		
Total	53861,599	67			

De manera similar, en la tabla 38 se siguen observando diferencias estadísticamente significativas en relación al número de sitios con $PS \geq 4$, después de controlar el efecto del consumo de tabaco (ANCOVA no paramétrica $F(1,63) = 4.80, p < 0,05$).

Tabla 38- Análisis del efecto del consumo de tabaco sobre la relación entre número de localizaciones con PS \geq 4 y consumo de bifosfonatos (análisis de covarianza no paramétrica).

	Suma Cuadrados	Grados libertad (DF)	Cuadrados medios	F de Snedecor	Significación F
Entre-Grupos	3647,211	1	3647,211	4,795	0,032
Intra-Grupos	47917,540	63	760,596		
Total	51564,751	64			

En cuanto al uso de la THS, se evaluó el efecto del tratamiento actual (tabla 39) o pasado (tabla 40) sobre los mismos parámetros periodontales. No se observó ninguna diferencia a nivel de los parámetros periodontales examinados. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los grupos son bastante desequilibrados en términos de número de observaciones.

Tabla 39 - Comparación de los parámetros periodontales entre las mujeres que efectúan terapia de sustitución hormonal (THS⁺) y las que no efectúan (THS⁻).

Variable	Grupo THS ⁺ (n=4) (media \pm DE)	Grupo THS ⁻ (n=64) (media \pm DE)	<i>p- valor</i>
Índice de Placa (IP)	34,00 (20,22)	40,46 (20,34)	<i>U</i> = 107,0; <i>W</i> = 117,0; <i>ns</i>
Nº de sextantes con sarro	1,75 (2,87)	2,42 (2,22)	<i>U</i> = 92,0; <i>W</i> = 102,0; <i>ns</i>
Perdida de inserción (PIC)	4,47 (2,04)	4,30 (1,02)	<i>U</i> = 111,0; <i>W</i> = 121,0; <i>ns</i>
Profundidad de sondaje (PS)	3,51 (1,31)	3,23 (6,6)	<i>U</i> = 125,0; <i>W</i> = 135,9; <i>ns</i>
Recesión gingival (REC)	9,58 (9,13)	1,07 (8,08)	<i>U</i> = 117,0; <i>W</i> = 127,0; <i>ns</i>
Bolsa más profunda	7,75 (2,06)	7,09 (2,11)	<i>U</i> = 103,0; <i>W</i> = 2183,0; <i>ns</i>
Nº de Localizaciones PS \geq 4	49,00 (39,76)	33,17 (19,23)	<i>U</i> = 100,0; <i>W</i> = 2180,0; <i>ns</i>
Nº de Localizaciones PS \geq 6	24,25 (38,82)	8,36 (10,14)	<i>U</i> = 109,5; <i>W</i> = 2189,5; <i>ns</i>
Nº de localizaciones con sangrado al sondaje (BOP)	35,97 (27,73)	37,86 (22,06)	<i>U</i> = 119,0; <i>W</i> = 129,0; <i>ns</i>
Movilidad	0,44 (0,48)	0,82 (0,59)	<i>U</i> = 79,0; <i>W</i> = 89,0; <i>ns</i>
Defectos de furca *	0,25 (0,50)	0,22 (0,59)	<i>U</i> = 118,0; <i>W</i> = 2198,0; <i>ns</i>
Dientes Ausentes	4,50 (2,38)	10,91 (5,86)	<i>U</i> = 45,5; <i>W</i> = 55,5; <i>ns</i>

*sólo para los molares; *ns* – no significativo.

Tabla 40 - Comparación de los parámetros periodontales entre las mujeres que efectúan o han efectuado terapia de sustitución hormonal (THS⁺) y las que nunca efectuaron (THS⁻).

Variable	Grupo THS ⁺ (n=19) (media \pm DE)	Grupo THS ⁻ (n=49) (media \pm DE)	<i>p- valor</i>
Índice de Placa (IP)	41,55 (18,41)	39,51 (21,06)	<i>U</i> = 424,0; <i>W</i> = 1649,0; <i>ns</i>
Nº de sextantes con sarro	2,05 (2,46)	2,51 (2,17)	<i>U</i> = 369,5; <i>W</i> = 559,5; <i>ns</i>
Perdida de inserción (PIC)	4,21 (1,20)	4,35 (1,04)	<i>U</i> = 405,5; <i>W</i> = 595,5; <i>ns</i>
Profundidad de sondaje (PS)	3,26 (0,84)	3,24 (0,65)	<i>U</i> = 427,5; <i>W</i> = 617,5; <i>ns</i>
Recesión gingival (REC)	9,49 (0,56)	1,10 (0,89)	<i>U</i> = 452,5; <i>W</i> = 642,5; <i>ns</i>
Bolsa más profunda	7,26 (2,28)	7,08 (2,04)	<i>U</i> = 453,5; <i>W</i> = 1678,5; <i>ns</i>
Nº de Localizaciones PS \geq 4	34,63 (23,68)	33,90 (19,84)	<i>U</i> = 461,5; <i>W</i> = 651,5; <i>ns</i>
Nº de Localizaciones PS \geq 6	10,63 (19,04)	8,78 (10,58)	<i>U</i> = 458,0; <i>W</i> = 648,0; <i>ns</i>
Nº de localizaciones con sangrado al sondaje (BOP)	42,46 (22,94)	35,92 (21,86)	<i>U</i> = 377,0; <i>W</i> = 1602,0; <i>ns</i>

Tabla 40 - Comparación de los parámetros periodontales entre las mujeres que efectúan o han efectuado terapia de sustitución hormonal (THS⁺) y las que nunca efectuaron (THS⁻).

Movilidad	0,70 (0,65)	0,84 (0,57)	$U = 389,5; W = 579,5; ns$
Defectos de furca *	0,30 (0,57)	0,19 (0,59)	$U = 409,5; W = 1634,5; ns$
Dientes Ausentes	9,74 (5,85)	10,84 (5,95)	$U = 428,5; W = 618,5; ns$

*sólo para los molares; *ns* – no significativo.

DISCUSIÓN

7.1 Diseño del estudio y validez del hallazgo

Los cuestionarios fueron rellenos directamente por los observadores para disminuir la pérdida de datos que, sin embargo, no pudo ser evitada por completo. Algunas de las pérdidas de datos se podrían haber evitado si los datos hubiesen sido introducidos inmediatamente después de su recogida. Siempre que fue posible, se intentó obtener los datos faltantes, consultando directamente al paciente o a su historial médico.

El hecho de que los cuestionarios hubiesen sido aplicados por diferentes examinadores puede ser una posible fuente de sesgos. No obstante, una vez que los cuestionarios estaban acompañados de instrucciones por escrito, y por otro lado, los entrevistadores hubiesen sido instruidos para hacer las preguntas de una manera estandarizada, se piensa que se minimiza el sesgo y su influencia sobre los resultados no es significativa.

El hecho de que el examinador desconocía el grupo al que cada mujer pertenecía, en el momento de las mediciones de los parámetros periodontales, constituye un punto fuerte de este trabajo. Además, el hecho de que todas las mediciones fueron realizadas por un solo examinador puede considerarse como una ventaja, puesto que las diferencias entre distintos examinadores suelen ser mayores.

La precisión y reproductibilidad de las mediciones son muy importantes, porque como indican *Page y Eke* (2007) pequeños cambios en estos resultados pueden dar lugar a grandes cambios en la prevalencia de la enfermedad periodontal. En relación a la precisión de las mediciones, algunos estudios indican que los resultados obtenidos con sondas manuales y automáticas son comparables, y que siempre que el examinador ha sido entrenado y calibrado, la variabilidad en el 90% de los casos es de alrededor de 1mm, un valor bastante aceptable^(24, 41).

El examen periodontal parcial (en determinados dientes o cuadrantes) puede conducir a una pérdida de datos y subestimación de la prevalencia de la enfermedad periodontal^(21, 34, 41, 80, 142). Así, se optó por un examen de todos los dientes (excluyendo terceros molares), ya que si los cambios fueron pequeños podrían no ser detectados por un examen periodontal parcial.

La muestra del estudio se obtuvo por conveniencia e incluía sujetos con diferentes grados de enfermedad periodontal. Sin embargo, la exclusión de pacientes con menos de seis dientes podría haber creado un sesgo al eliminar aquellos con una enfermedad periodontal más grave y que han perdido la mayoría de los dientes.

Actualmente, existe una tendencia en los estudios epidemiológicos hacia la definición de los casos de enfermedad periodontal a través de la combinación de la profundidad de sondaje y nivel de inserción clínico ⁽³⁴⁾. La utilización aislada de la PS en el diagnóstico de la enfermedad periodontal puede llevar a una subestimación de la enfermedad, sobre todo en las poblaciones más viejas, donde la recesión es más frecuente. La PIC es considerada el *gold standard* en el diagnóstico de la periodontitis, sin embargo, es una medida de la actividad pasada de la enfermedad ^(24, 41, 142).

La evaluación radiográfica de la magnitud y patrón de reabsorción del hueso alveolar también puede ser utilizada para medir la extensión y la gravedad de la enfermedad periodontal; sin embargo, plantea la cuestión de la exposición a la radiación, y por otro lado, es necesaria una reducción de unos 30-50% en la densidad ósea para que estos cambios puedan ser detectados por el ojo humano ^(24, 41). Por estas razones se decidió no utilizar rayos X en la formulación del diagnóstico. Además, durante el estudio hubo una alteración en el aparato utilizado en nuestra clínica (de tecnología analógica a digital), de modo que la falta de estandarización impidió cualquier comparación entre los sujetos.

Aún considerando las limitaciones de este estudio, se puede apuntar el hecho de que no se realizó control de la ingestión de calcio y no se utilizaron medidas de la densidad, masa o altura ósea. Por último, es importante señalar que la definición del estado menopáusico y utilización de THS basada en el auto-informe está sujeta a errores. Sin embargo, sigue siendo ampliamente utilizada en estudios epidemiológicos, dado que la determinación de los niveles hormonales es dispendiosa y lleva mucho tiempo, limitando su aplicación en estudios a gran escala ⁽⁸⁰⁾. Por otra parte, una sola medición de los niveles de estrógenos no es capaz de traducir la exposición de estrógenos durante toda la vida.

Así, creemos que a este nivel, la utilización del auto-reporte no invalida las conclusiones obtenidas. En este sentido, *Grodstein et al.* (1996) efectuaron una comparación los datos auto-reportados sobre el uso de THS con los registros médicos, observando un alto grado

de acuerdo entre ellos. No debe olvidarse que, en algunas situaciones se les solicitaba a las mujeres que recordasen hechos ocurridos hace varias décadas, lo que puede conducir a algunas inexactitudes, sin embargo las mismas tenderán a afectar por igual a los dos grupos.

Por otra parte, es conocido que la THS puede causar sangrado vaginal, así, cuando el inicio de la THS precede la aparición de la menopausia esto puede crear una cierta confusión cuanto a la edad de la menopausia.

Una vez que la población estudiada no es representativa de la población portuguesa, los datos no pueden extrapolarse a la población en general. La población estudiada no refleja, por ejemplo, la realidad de las mujeres institucionalizadas o pertenecientes a los extremos de las clases sociales. Además, es posible que la metodología utilizada tienda a reclutar personas más preocupadas con su salud.

Por otra parte, el número de mujeres en los diferentes subgrupos estudiados es pequeño, por lo que los resultados pueden no tener relevancia clínica. Igualmente, el diseño transversal de este estudio tiene algunas limitaciones, pues no permite establecer una correlación temporal entre la menopausia y la enfermedad periodontal.

7.2 Resultados obtenidos

En este estudio se busca evaluar el impacto de la menopausia en la severidad de la enfermedad periodontal, a través de la comparación de diversos parámetros periodontales en un grupo de mujeres pre- y post-menopáusicas, y al mismo tiempo analizar el efecto de la terapia hormonal sustitutiva y bifosfonatos sobre la misma.

Características generales de los grupos

Inicialmente se intentó aclarar si los diversos factores que pueden influir en la severidad de la enfermedad periodontal son similares en ambos grupos (con la excepción de la condición hormonal), o de otra manera esos factores tendrían que ser ajustados durante el análisis estadístico.

Como era de esperar, el grupo de estudio tiene una edad superior al grupo control, y esto puede ser una de las justificaciones para el mayor número de enfermedades sistémicas presentes en este grupo y, por consiguiente, una mayor cantidad de medicamentos consumidos.

Todavía, al comparar el tipo de enfermedades y medicación consumida en cada uno de los grupos, se observó que, salvo algunas excepciones, no existen diferencias significativas entre ellos.

Al comparar otras características sociodemográficas de los dos grupos, se comprobó que la mayoría de las participantes en este estudio son mujeres caucásicas (92,15%), las cuales, de acuerdo con los estudios epidemiológicos, constituyen uno de los grupos más vulnerables para la osteoporosis. También se aprecia que la gran mayoría de las participantes son portuguesas.

Con respecto a la situación profesional la dispersión de los datos no permite la aplicación de pruebas estadísticas para determinar si existen diferencias significativas con respecto a la ocupación. En relación con las características socio-demográficas, es interesante señalar que el nivel educativo es mayor en el grupo control, siendo que este factor puede estar relacionado con diversas conductas de tipo preventivo y de promoción de la salud.

Atendiendo al índice de masa corporal, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. En la muestra analizada, un 64,70 % de las mujeres presentaba exceso de peso o era obesa, siendo que ninguna de las mujeres en el grupo de estudio presentaba bajo peso ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), lo que está de acuerdo con el bajo nivel de actividad física regular relatado.

Para *Horner et al.* (2002) un valor del IMC $<20 \text{ kg/m}^2$ es un fuerte predictor de la disminución de la masa ósea. El hecho de que 70,6% de las mujeres menopáusicas tienen exceso de peso o son obesas puede ser un factor protector frente a la osteoporosis. Según *Reynolds* (2005), un menor IMC y la existencia de hijos están asociados a una aparición tardía de la menopausia, mientras que en los consumidores de tabaco se observa lo opuesto.

El porcentaje de fumadoras actuales y ex-fumadoras en el grupo control es casi el doble de la observada en el grupo de estudio (61,8% vs. 27,9%). En relación al consumo de alcohol, no se observan diferencias significativas entre los grupos, no existiendo ningún caso de consumo excesivo de alcohol.

Enfermedades sistémicas

Las mujeres en el grupo control presentan, en promedio, un número superior de enfermedades sistémicas que las mujeres en el grupo de estudio ($1,54 \pm 1,11$ vs. $0,65 \pm 0,65$). La gran mayoría de estas enfermedades no está asociada con la enfermedad periodontal, a diferencia de la diabetes, la infección por VIH, la artritis reumatoide y la insuficiencia renal.

Aparte de la diabetes, ninguna de las pacientes presentaba enfermedades con efectos comprobados sobre la enfermedad periodontal, incluyendo enfermedades hereditarias o adquiridas que afecten el sistema inmunológico o el tejido conectivo. La diabetes estaba presente en 6 mujeres del grupo de estudio, y 2 mujeres del grupo control. Sin embargo, no se observa una diferencia significativa en la incidencia de diabetes entre grupos. La relación de la enfermedad periodontal con la diabetes está bien establecida^(19,20). El hecho de desconocer el nivel de control metabólico de los pacientes con diabetes es una limitación, porque como sabemos los diabéticos bien controlados tienen un estado periodontal comparable a los no diabéticos.

Como se mencionó previamente, la disminución del nivel de estrógenos es uno de los principales factores etiológicos de la osteoporosis, por lo que no es sorprendente que el 35,3% de las mujeres menopáusicas tengan esta enfermedad, frente a sólo el 2,9% en el grupo control. Además de las mujeres que reportan tener osteoporosis, muchas más pueden estar en riesgo de desarrollar esta enfermedad, debido a la presencia frecuente de varios factores de riesgo como: hipertensión (36,27%), hipercolesterolemia (15,68%), inactividad (66,66%) y consumo de tabaco (39,21%). No se debe olvidar que esta enfermedad sigue siendo poco diagnosticada, y frecuentemente su diagnóstico se hace sólo después de la aparición de fracturas.

Medicación

Las mujeres en la menopausia toman más medicamentos (en promedio) que las mujeres premenopáusicas, aunque no existan diferencias significativas en el tipo de fármacos consumidos por ambos los grupos, con la excepción de las categorías: ansiolíticos/antidepresivos y anti-hipertensivos/otros fármacos para el sistema cardiovascular, cuyo uso es más frecuente en las mujeres en la menopausia.

En nuestro estudio, los medicamentos más consumidos fueron los antihipertensivos y otros fármacos para el sistema cardiovascular, seguido de los ansiolíticos, bifosfonatos y anti-inflamatorios. En el estudio de *Arieh et al.* (1996) realizado en 154 mujeres posmenopáusicas, las enfermedades sistémicas más frecuentes fueron la hipertensión, la depresión, cambios en la tiroides y asma, mientras que los principales medicamentos utilizados fueron los antihipertensivos, antidepresivos, los AINE y los suplementos de calcio.

Otros fármacos con efectos conocidos en el periodonto son la nifedipina, ciclosporina y fenitoína⁽¹⁹⁾, siendo que ninguna de las pacientes de este estudio estaba tomando este tipo de fármacos.

Hábitos

La mayoría de las mujeres en el grupo de estudio nunca fumó (72,1%), siendo que este porcentaje es menor en el grupo control (38,2%). Estos datos son muy importantes, ya que el consumo de tabaco incrementa de 2-7 veces el riesgo de pérdida de inserción²¹. Además, el consumo de tabaco disminuye la actividad osteoblástica, la absorción intestinal de calcio y tiene un importante efecto antiestrogénico⁵.

Por otra parte, el cese del hábito puede conducir a que, con el tiempo, el estado periodontal de los ex fumadores se acerque de los que nunca fumaron³⁴. Por lo tanto, hay que destacar que del 27,9% de las mujeres en el grupo control que consumían tabaco, más de la mitad (17,65%) dejó de fumar. Pero, ya que es muy difícil ajustar el efecto del consumo de tabaco (dosis, el uso de filtro, tipo de tabaco, la cantidad de humo inhalado) podría ser interesante llevar a cabo este análisis en mujeres que nunca fumaron.

El alcohol también tiene un efecto depresivo sobre la actividad osteoblástica, y el metabolismo del fósforo, calcio, magnesio y vitamina D ⁽⁵⁾. A pesar del consumo excesivo de alcohol haber sido asociado con la pérdida de inserción, no se asoció con la pérdida ósea alveolar ⁽¹⁹⁾. En nuestro estudio, la mayoría de las mujeres eran consumidoras moderadas de alcohol, pero no debemos olvidar que existe una tendencia a omitir comportamientos socialmente menos aceptables.

Con respecto a los hábitos de higiene oral, no se observaron diferencias significativas entre los grupos, pero es importante señalar que la gran mayoría de las mujeres no usa hilo dental regularmente (GE 89,7%; GC 76,5%). Las mujeres premenopáusicas afirman efectuar consultas dentales de rutina con una frecuencia superior que las mujeres en la menopausia. A pesar de esto, no hay diferencias en el tiempo transcurrido desde la última consulta, siendo que el 72,5% de las mujeres no visitaba a su odontólogo hacia más de un año.

Grodstein y colaboradores (1996) sugirieron que las mujeres que utilizan THS están más preocupadas con su salud y pueden tener un mayor cuidado a nivel dental que las demás. De igual modo, *Tarkilla et al.* (2008), observaron en su estudio que las mujeres que recibían THS tenían un mayor número de restauraciones dentales, relatando también un mayor número de citas dentales. Dado el pequeño número de usuarios de TSH en nuestro estudio, no se pueden confirmar estas afirmaciones.

Historia Hormonal

El promedio de la edad de la menopausia en la muestra estudiada fue de 49,34±5,57 años, ligeramente por debajo del valor reportado *Reynolds et al.* (2005) para la edad media de la menopausia natural en España (51.7 años), y en los Estados Unidos (52.7 años). Aparte de las diferencias regionales, esto puede ser justificado por una mayor proporción de mujeres con una menopausia quirúrgica en nuestro estudio.

La edad de la menopausia no es el único determinante del nivel de exposición a los estrógenos, siendo que otros factores como la edad de la menarquia, el número y la duración de los embarazos y el uso de anticonceptivos orales también están directamente relacionados con la exposición a los estrógenos. Según *Kleijn et al.* (2002) antes de la

menarquia los niveles de estrógenos son bajos aumentando con la aparición de la menstruación y el embarazo, y disminuyendo a partir de entonces de un modo abrupto con la menopausia. Se ha sugerido que algunos factores como el uso de anticonceptivos o el número de partos pueden perturbar los ciclos ovulatorios o modificar la tasa de atresia folicular, resultando en una edad tardía de la menopausia debido a la supresión de la FSH.

Es importante señalar, que durante el embarazo el aumento de los niveles de estrógenos se acompaña de un aumento en los niveles de progesterona, por lo que los posibles efectos benéficos del estrógeno pueden ser anulados por la última. En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad de la menarquia, número de embarazos, número de nacimientos y duración del uso de anticonceptivos entre los dos grupos.

Klejin et al. (2002) proponen un algoritmo para calcular la exposición a los estrógenos (sin oposición de la progesterona): edad de la menopausia (en meses) - edad de la menarquia - 9 meses por cada embarazo - 3 meses por cada aborto - 4 meses para cada niño amamantado - tiempo total de uso de anticonceptivos = duración total de todos los ciclos menstruales. A esta cifra sustraen la duración total de los periodos post-ovulación (cuando el estrógeno disminuye y la progesterona aumenta), obteniendo así una estimación de la exposición a los estrógenos endógenos ⁽¹³⁴⁾.

Es importante señalar que la primera generación de anticonceptivos (utilizados sobre todo antes de 1975) contenía una alta dosis de estrógenos y progesterona capaz de suprimir la producción de estrógenos endógenos, a diferencia de los más recientes. En nuestro estudio no se incluyó ninguna pregunta relacionada con el periodo de lactancia, ya que según algunos autores la exposición a los estrógenos y la progesterona durante este periodo es insignificante ⁽¹³⁴⁾.

Síntomas menopáusicos (nivel sistémico)

Los síntomas menopáusicos más frecuentes fueron: la ansiedad (54,41%), el insomnio (54,41%), la irritabilidad (52,94%), las palpitaciones (45,58%) y la depresión (44,11%). En el grupo de mujeres menopáusicas, sólo 8,82% no presentaban ningún síntoma asociado con la menopausia. En el estudio de *Pérez et al. (2009)* los síntomas menopáusicos

predominantes fueron: los sofocos (51,4%), el insomnio (45,7%) y la irritabilidad (42,2%). De forma similar, en el estudio de *Marcos* (2005) la mayoría de las mujeres presentaba síntomas menopáusicos, siendo que los más habituales fueron los sofocos, a diferencia de nuestro estudio en el que los sofocos afectaban sólo al 14,70% de las mujeres.

El alto porcentaje de mujeres menopáusicas que desarrollan ansiedad y depresión podría explicar el elevado consumo de tranquilizantes y antidepresivos en esta población. El número relativamente bajo de mujeres con sofocos puede estar asociado con la baja utilización de TSH observada, aunque puede haber otros factores involucrados.

Síntomas orales

En nuestro estudio, el 22,1 % de las mujeres menopáusicas presentaba síntomas a nivel oral, en contraposición al 29,4% de las mujeres premenopáusicas. En el grupo de mujeres menopáusicas, la queja más frecuente fue la sensación de sequedad en la boca (63,2%), un resultado similar a lo observado en el estudio de *Yalcin et al.* (2005), en el que la boca seca también fue la principal queja (78,17%). Este es el único síntoma oral en el que existen diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo, no se puede asignarlo directamente a la menopausia, ya que hay otros factores que pueden justificar su mayor incidencia en el grupo de estudio, incluyendo un mayor consumo de ansiolíticos.

Parámetros orales

Prácticamente todas las mujeres en la población estudiada tienen al menos un diente ausente, siendo que las mujeres en la menopausia tienen un número significativamente mayor de dientes ausentes que las demás ($10,83 \pm 5,90$ vs. $6,79 \pm 4,66$; $p < 0,01$). Estos resultados son similares a los obtenidos por *Pallos et al.* (2006), en cuyo estudio el promedio de dientes ausentes fue de $12,0 \pm 5,2$, siendo que los primeros molares superiores e inferiores fueron los dientes más frecuentemente ausentes. Sin embargo, después de ajustar el efecto de la edad, observamos que el número de dientes ausentes es independiente del estado menopáusicos.

En relación a las causas de la pérdida dental, se comprobó que la gran mayoría de los dientes se habían perdido por caries; sin embargo, no pueden excluirse errores de clasificación ya que esta información se basó en el auto-informe.

El número de dientes es un indicador acumulativo de las condiciones de salud oral a largo plazo ⁽¹¹⁰⁾. Por otro lado, la pérdida dental es un fenómeno complejo, que se relaciona con diversos factores: genéticos, nutricionales, hormonales, tabaquismo, hábitos de higiene oral y acceso a la atención sanitaria, entre otros. La pérdida de dientes conduce cambios nutricionales que pueden contribuir a la degradación general de los huesos y del estado periodontal, aunque algunos autores afirmen que esto no ocurre de una manera lineal.

Musacchio et al. (2007) observaron que la pérdida de dientes se asocia con el envejecimiento, y que el número de años desde la menopausia, un número de niños > 3 y el aislamiento social son factores de riesgo independientes para la pérdida dental. *Meisel et al.* (2008) también observaron una relación inversa entre el número de hijos y el número de dientes. La diferencia, de casi un 1 diente a menos por crianza nacida, sólo estuvo presente en las mujeres de bajo nivel socioeconómico que no efectuaban THS.

Ernshaw et al. (1989) añaden que, en las mujeres jóvenes, la pérdida de dientes es más dependiente de los hábitos dietéticos y de los tratamientos previos que de la propia pérdida ósea relacionada con la edad.

En relación al índice CAO, la diferencia entre los grupos no es estadísticamente significativa (GC 17,84±6,90; GE 16,68±5,48), lo que está en desacuerdo con los resultados obtenidos por *Yalcin et al.* (2005), que observaron que las mujeres menopáusicas tienen un peor estado de salud bucal (determinado a través del CAO).

Las diferencias a nivel periodontal entre los dos grupos, no justifican la discrepancia cuanto al número de dientes perdidos. Debe recordarse que el uso de la pérdida dental, como una medida subrogada la enfermedad periodontal tiene varias limitaciones ⁽¹²⁾. La relación entre el número de dientes presentes en un cierto momento y el consiguiente riesgo de pérdida es un fenómeno complejo. Cuantos más dientes una persona tiene, mayor es el número de dientes en riesgo de perderse, además, es probable que los individuos con

periodontitis avanzada tengan una mayor tasa de pérdida dental que aquellos con periodontitis leve.

Comparación del estado periodontal (mujeres premenopáusicas vs. menopáusicas)

En este estudio, uno de los criterios de inclusión fue la ausencia de tratamientos periodontales en el último año, con el fin de minimizar las potenciales diferencias causadas por el tratamiento activo. Sin embargo, observamos que la gran mayoría de las pacientes nunca hizo ningún tratamiento periodontal durante toda su vida, aparte de la realización de detartrajes.

La gravedad y extensión de la enfermedad periodontal no fue un criterio de exclusión, una vez que se buscaba evaluar esta relación en todos los tipos de periodontitis crónica: localizada y generalizada, leve, moderada y grave. Por otra parte, se decidió excluir a los pacientes con periodontitis agresiva, ya que esta entidad tiene características particulares (incluyendo una rápida evolución), y según parece, no está asociada con los cambios derivados de la menopausia.

Hay muchas definiciones de la enfermedad periodontal utilizadas en estudios epidemiológicos, que reflejan la propia evolución del concepto de la misma con el tiempo, pero la ausencia de una definición universalmente aceptada plantea varios problemas. Además no hay ninguna variable que, aisladamente, exprese toda la complejidad del fenómeno de la evolución de la enfermedad periodontal.

Dye & Selwitz (2005) nos alertan precisamente para el hecho de que los hallazgos en investigación periodontal pueden verse considerablemente influidos por la selección de las variables periodontales. Las medias nos dan una indicación aproximada de la variación de los parámetros periodontales, pero es posible que existan variaciones en ambas direcciones (pérdidas y ganancias), sin efectos en la media ⁽³³⁾. Así, en la evaluación periodontal, se buscó analizar más de un parámetro. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la pérdida de inserción es una medida de la evolución pasada de la enfermedad.

Las mujeres en el grupo control presentan un índice de placa superior; sin embargo, la cantidad de sarro visible es similar en ambos grupos. La pérdida de inserción es

ligeramente superior en el grupo de estudio, pero la diferencia no es significativa. Puesto que los valores medios de la profundidad de sondaje son similares, esta diferencia se atribuye a la tendencia del grupo de estudio para presentar una mayor recesión gingival, aunque, al igual que la PIC la diferencia no es estadísticamente significativa.

A diferencia de nosotros, hay otros autores que observaron cambios en la pérdida de inserción clínica. En un estudio realizado en 46 mujeres menopáusicas y 15 premenopáusicas, *Pallos et al.* (2006), encontraron diferencias significativas entre la PIC y POA en ambos los grupos. Sin embargo al comparar los mismos parámetros en los grupos estrógenos suficientes y deficientes, no observaron diferencias significativas. Según *Amar y Chung* (1994) las mujeres con encías sanas no tienen un mayor riesgo de enfermedad periodontal, a pesar de la menopausia poder afectar la severidad de la enfermedad. Una vez que en nuestro estudio todas las mujeres tenían enfermedad periodontal no se puede confirmar estas afirmaciones.

En la comparación de los resultados de los diversos estudios es importante tener en cuenta la edad de las poblaciones estudiadas. En nuestro estudio la edad media de las participantes fue de $61,15 \pm 8,01$ años. El resultado obtenido por estudios en poblaciones más jóvenes es normalmente negativo, ya que es poco probable encontrar un grado significativo de la enfermedad (osteoporosis o periodontal) en estas edades.

Por otro lado, un efecto importante de la pérdida ósea sistémica en la enfermedad periodontal puede no ser aparente hasta que se alcance un cierto nivel de destrucción, presente sólo en edades más avanzadas ⁽⁹⁾.

Es importante señalar también que en la población estudiada hay número bastante alto de diente ausentes, especialmente en el grupo de mujeres menopáusicas (GE $10,83 \pm 5,90$; GC $6,79 \pm 4,66$). Este hecho puede contribuir para la ausencia de diferencias significativas en los parámetros analizados, ya que la pérdida de los dientes más afectados puede cambiar la percepción de la situación actual, una vez que estadísticamente existe una mejora en diversos parámetros periodontales.

Comparación del estado periodontal (mujeres con osteoporosis vs. sin osteoporosis)

Al comparar los diferentes parámetros periodontales, se observa la inexistencia de diferencias significativas entre mujeres con y sin osteoporosis. Según *Moedano et al.* (2009) es posible que el deterioro de los maxilares en consecuencia de la osteoporosis esté más fuertemente correlacionado con la extensión de la enfermedad periodontal que con su gravedad, que puede ser más sensible a los factores locales. En nuestro estudio se verificó que el grupo de mujeres con osteoporosis tiene (en promedio) un mayor número de bolsas con $PS \geq 4$ y $PS \geq 6$, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.

De acuerdo con *Passos et al.* (2001) la controversia sobre la asociación entre la enfermedad periodontal y la osteoporosis puede ser consecuencia de la multiplicidad de criterios utilizados para el diagnóstico de la enfermedad periodontal, ya que la frecuencia de la enfermedad periodontal puede estar influenciada por el tipo de criterios utilizados.

Según estos autores, las medidas utilizadas deben ser suficientemente robustas para impedir la inclusión de falsos positivos, lo que podría cambiar el resultado y la magnitud de la asociación. El hecho de que en algunos de los estudios la asociación entre la osteoporosis y la periodontitis sea débil, o incluso ausente, puede ser debido a la edad relativamente joven de las participantes. Sin embargo, la relación entre la DMO y la enfermedad periodontal puede existir incluso antes de se reunieren los criterios clínicos para el diagnóstico de la osteoporosis.

Efecto de los bifosfonatos en los parámetros periodontales

En nuestro estudio el 52% de las mujeres con osteoporosis no efectuaba ningún tratamiento para esta enfermedad, siendo que sólo el 32% de las mujeres indicó el uso regular de bifosfonatos. Comparando las mujeres que toman bifosfonatos con aquellas que no toman, se observó una reducción significativa de los sitios con sangrado al sondaje (BOP), que podría atribuirse a un posible efecto antiinflamatorio de los bifosfonatos, y un número menor de localizaciones con $PS \geq 4$.

A diferencia de *Rocha et al.* (2004) y *Lane et al.* (2005) no se hallaron diferencias en la pérdida de inserción. De acuerdo con *Tenenbaum* (2002), aunque los bifosfonatos puedan retrasar la pérdida ósea, los efectos del tratamiento pueden ser difíciles de detectar

clínicamente. Por otro lado, las mujeres que toman bifosfonatos presentan menos dientes que las mujeres no toman bifosfonatos, así, el hecho de que el estado periodontal de las mujeres que toman bifosfonatos es comparativamente mejor que de las mujeres no toman bifosfonatos también puede estar relacionado con el hecho de que, en el primero, los dientes periodontalmente más afectados se han perdido. Además, hay que destacar el hecho de que el reducido número de observaciones, al sub-dividir la muestra inicial, disminuye la solidez de los resultados.

Efecto de la terapia hormonal sustitutiva en los parámetros periodontales

Al compararnos las mujeres que efectúan (o efectuaran) THS con las que nunca efectuaran, no se encontraron diferencias significativas a nivel de los parámetros periodontales. Por otro lado, no hubo uniformidad en los protocolos de la THS utilizados por las participantes, con diferentes fármacos, pautas y duración de uso. Así, no ha sido posible cuantificar las diferencias en los efectos de los diferentes tipos de hormonas empleadas, debido al reducido número de usuarias.

El hueso trabecular se renueva completamente cada 2 / 3 años, y según *Khastgir et al.* (2001) en los casos en que las pacientes efectúan THS, este periodo se duplica. Así, es importante tener en cuenta que puede tomar al menos 4-6 años para que se observe, de forma clara, un efecto anabólico de los estrógenos sobre el hueso. Además, como señala *Krall* (2001), en muchos casos el uso de la THS se hace por periodos cortos de tiempo, y la falta de adherencia al tratamiento es un problema frecuente, siendo que en algunos casos los efectos beneficiosos pueden no ser evidentes.

En el presente estudio, la duración del uso de la THS fue bastante baja ($1,87 \pm 2,93$ años). Por otro lado, el número reducido de utilizadoras de THS en este estudio (4 utilizadoras actuales y 15 utilizadoras pasadas), está de acuerdo con algunos trabajos que relatan una disminución de su utilización. El hecho de que algunas mujeres han dejado la terapia de reemplazo hacia algunos años puede hacer que estas se comporten de manera similar a las que nunca efectuaran THS, pues como *Greenspan et al.* (2002) nos indican, existe una pérdida acelerada de masa ósea después de la interrupción de la THS.

Algunos autores sugieren que las mujeres que efectúan THS podrían ser personas más preocupadas con su salud, y que esto puede influir en el nivel de atención dental y consecuentemente en la tasa de pérdida dental ⁽⁷¹⁾.

Se necesitan más estudios para aclarar el efecto de la TSH, bifosfonatos y otros tratamientos para la osteoporosis en la enfermedad periodontal, además de clarificar los mecanismos biológicos subyacentes.

CONCLUSIONES

Las conclusiones de este trabajo son:

- La xerostomía es una queja oral más frecuente en las mujeres menopáusicas que en las premenopáusicas.
- Al analizar los diferentes parámetros periodontales, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas con la excepción del número de dientes ausentes. No obstante, una vez ajustado el efecto de la edad, el número de dientes ausentes deja de estar influenciado por el estado menopáusico.
- No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros periodontales al comparar las mujeres con y sin osteoporosis.
- Ni la terapia hormonal sustitutiva ni los bifosfonatos parecen afectar a los parámetros periodontales, con la salvedad de que, las mujeres que toman bifosfonatos presentan menos localizaciones con sangrado al sondaje (BOP) y un número menor de localizaciones con profundidad al sondaje $PS \geq 4$; incluso después de ajustar los resultados teniendo en cuenta el índice de placa y el consumo de tabaco.
- La relación entre la menopausia/osteoporosis y la enfermedad periodontal es difícil de establecer, posiblemente por los múltiples factores que la influyen. Si existiera relación, ésta probablemente sería pequeña en comparación con otros factores de riesgo bien conocidos para la enfermedad periodontal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman G. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model. *J Dent Res.* 2006;85:102-5.
2. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005;366:1809-20.
3. Dervis E. Oral implications of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100:349-56.
4. Genazzani AR, Gambacciani M. HRT in the third millennium. *Maturitas.* 2001;38 Suppl 1:S49-55.
5. Mendoza M. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *An Sist Sanit Navar.* 2003;26(Supl 3):29-52.
6. Brandao CM, Lima MG, Silva AL, Silva GD, Guerra AA, Jr., Acurcio Fde A. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. *Cad Saude Publica.* 2008;24 Suppl 4:s592-606.
7. Genazzani AR, Gambacciani M, Schneider HP, Christiansen C. Postmenopausal osteoporosis: therapeutic options. *Climacteric.* 2005;8:99-109.
8. Reddy MS. Osteoporosis and periodontitis: discussion, conclusions, and recommendations. *Ann Periodontol.* 2001;6:214-7.
9. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2000;71:1492-8.
10. Nicopoulou-Karayianni K, Tzoutzoukos P, Mitsea A, Karayiannis A, Tsiklakis K, Jacobs R, et al. Tooth loss and osteoporosis: the OSTEODENT Study. *J Clin Periodontol.* 2009;36:190-7.
11. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol.* 2001;6:197-208.
12. Geurs NC, Lewis CE, Jeffcoat MK. Osteoporosis and periodontal disease progression. *Periodontol 2000.* 2003;32:105-10.
13. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol.* 2003;30:671-81.
14. Guncu GN, Tozum TF, Caglayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium-review of literature. *Aust Dent J.* 2005;50:138-45.

15. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Dmochowski J, Genco RJ. Periodontal disease and the incidence of tooth loss in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2005 ;76:1123-8.
16. Hattatoglu-Sonmez E, Ozcakar L, Gokce-Kutsal Y, Karaagaoglu E, Demiralp B, Nazliel-Erverdi H. No alteration in bone mineral density in patients with periodontitis. *J Dent Res*. 2008;87:79-83.
17. Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2007;43:294-315.
18. Jeffcoat MK. Bone loss in the oral cavity. *J Bone Miner Res*. 1993;8 Suppl 2:S467-73.
19. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontol 2000*. 2003;32:11-23.
20. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005;49:491-516.
21. Albandar J. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin N Am*. 2005;49:517-32.
22. Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *Periodontol 2000*. 2002;29:104-21.
23. Lang NP. Epidemiology of periodontal disease. *Arch Oral Biol*. 1990;35 Suppl:9S-14S.
24. Armitage G, editor. Position Paper. Diagnosis of periodontal diseases 2003: *J Periodontol*; 2003.
25. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol*. 1965;36:177-87.
26. Brennan RM, Genco RJ, Wilding GE, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Bacterial species in subgingival plaque and oral bone loss in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2007;78:1051-61.
27. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997;14:173-201.
28. Van Dyke TE, Sheilsh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2005;7:3-7.
29. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8:12-37.

30. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res.* 2006;85:596-607.
31. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol.* 2008;79:1569-76.
32. Tenenbaum HC, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *J Periodontol.* 2002;73:813-22.
33. Machtei EE, Schmidt M, Hausmann E, Grossi S, Dunford R, Davies G, et al. Outcome variables in periodontal research: means and threshold-based site changes. *J Periodontol.* 2000;71:555-61.
34. Dye BA, Selwitz RH. The relationship between selected measures of periodontal status and demographic and behavioural risk factors. *J Clin Periodontol.* 2005;32:798-808.
35. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 1999;70:823-8.
36. Huttner EA, Machado DC, de Oliveira RB, Antunes AG, Hebling E. Effects of human aging on periodontal tissues. *Spec Care Dentist.* 2009;29:149-55.
37. Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Yokoyama-Crothers N, Muckerman J, Hauser J, et al. Attachment loss with postmenopausal age and smoking. *J Periodontal Res.* 1997;32:619-25.
38. Gomes-Filho IS, Passos Jde S, Cruz SS, Vianna MI, Cerqueira Ede M, Oliveira DC, et al. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol.* 2007;78:1731-40.
39. Krejci CB, Bissada NF. Women's health issues and their relationship to periodontitis. *J Am Dent Assoc.* 2002;133:323-9.
40. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4:1-6.
41. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78:1387-99.
42. Streckfus CF, Baur U, Brown LJ, Bacal C, Metter J, Nick T. Effects of estrogen status and aging on salivary flow rates in healthy Caucasian women. *Gerontology.* 1998;44:32-9.
43. Pilgram TK, Hildebolt CF, Yokoyama-Crothers N, Dotson M, Cohen SC, Hauser JF, et al. Relationships between longitudinal changes in radiographic alveolar bone height

and probing depth measurements: data from postmenopausal women. *J Periodontol.* 1999;70:829-33.

44. Streckfus CF, Parsell DE, Streckfus JE, Pennington W, Johnson RB. Relationship between oral alveolar bone loss and aging among African-American and Caucasian individuals. *Gerontology.* 1999;45:110-4.

45. Takaishi Y, Okamoto Y, Ikeo T, Morii H, Takeda M, Hide K, et al. Correlations between periodontitis and loss of mandibular bone in relation to systemic bone changes in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int.* 2005;16:1875-82.

46. Brennan-Calanan RM, Genco RJ, Wilding GE, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Osteoporosis and oral infection: independent risk factors for oral bone loss. *J Dent Res.* 2008;87:323-7.

47. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1994;5:27-53.

48. Valimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Makela S, Kujari H, et al. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol.* 2004;180:55-62.

49. Leimola-Virtanen R, Salo T, Toikkanen S, Pulkkinen J, Syrjanen S. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. *Maturitas.* 2000;36:131-7.

50. Lewko WM, Anderson A. Estrogen receptors and growth response in cultured human periodontal ligament cells. *Life Sci.* 1986;39:1201-6.

51. Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli E, Weinstein R, Spinato S, et al. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73:570-4.

52. Wattanaroonwong N, Schoenmaker T, Vries T, Everts V. Oestrogen inhibits osteoclast formation induced by periodontal ligament fibroblasts. *Arch Oral Biol.* 2010;56:212-9.

53. Shu L, Guan SM, Fu SM, Guo T, Cao M, Ding Y. Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells. *J Dent Res.* 2008;87:142-7.

54. Zeeman GG, Veth EO, Dennison DK. Focus on primary care: periodontal disease: implications for women's health. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56:43-9.

55. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Post-menopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. *J Am Dent Assoc.* 1996;127:370-7.

56. Khastgir G, Studd J, Holland N, Alaghband-Zadeh J, Fox S, Chow J. Anabolic effect of estrogen replacement on bone in postmenopausal women with osteoporosis:

histomorphometric evidence in a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:289-95.

57. Tarkkila L, Kari K, Furuholm J, Tiitinen A, Meurman JH. Periodontal disease-associated micro-organisms in peri-menopausal and post-menopausal women using or not using hormone replacement therapy. A two-year follow-up study. *BMC Oral Health.* 2010;10:10.

58. Frutos R, Rodriguez S, Miralles-Jorda L, Machuca G. Oral manifestations and dental treatment in menopause. *Med Oral.* 2002;7:1-5.

59. Reynolds RF, Obermeyer CM. Age at natural menopause in Spain and the United States: results from the DAMES project. *Am J Hum Biol.* 200;17:331-40.

60. Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc.* 2002;133:73-81.

61. Ben Aryeh H, Gottlieb I, Ish-Shalom S, David A, Szargel H, Laufer D. Oral complaints related to menopause. *Maturitas.* 1996;24:185-9.

62. Yalcin F, Gurgan S, Gurgan T. The effect of menopause, hormone replacement therapy (HRT), alendronate (ALN), and calcium supplements on saliva. *J Contemp Dent Pract.* 2005;6:10-7.

63. Evio S, Tarkkila L, Sorsa T, Furuholm J, Valimaki MJ, Ylikorkala O, et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on saliva, periodontal conditions and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in women with osteoporosis. *Oral Dis.* 2006;12:187-93.

64. Koduganti RR, Gorthi C, Reddy PV, Sandeep N. Osteoporosis: "A risk factor for periodontitis". *J Indian Soc Periodontol.* 2009;13:90-6.

65. Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, Lewandowski N, Armamento-Villareal R, et al. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2002;162:1409-15.

66. Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, Wang CY, Redford M. Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. *Periodontol 2000.* 2000;23:94-102.

67. SIBOMM. Iberoamerican consensus on osteoporosis. SIBOMM 2009. Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and treatment. Foz do Iguaçu: Iberoamerican Society of Osteology and Mineral Metabolism. 2009;1-3.

68. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19:399-428.
69. Tavares V, Canhao H, Gomes J, Simões E, Romeu J, Coelho P, et al. Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Acta Reumatol Port*. 2007;32:49-59.
70. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, Weiss SR, Bell NH, Downs RW, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;137:875-83.
71. Tarkkila L, Furuholm J, Tiitinen A, Meurman JH. Oral health in perimenopausal and early postmenopausal women from baseline to 2 years of follow-up with reference to hormone replacement therapy. *Clin Oral Investig*. 2008;12:271-7.
72. Taguchi A, Sanada M, Suei Y, Ohtsuka M, Nakamoto T, Lee K, et al. Effect of estrogen use on tooth retention, oral bone height, and oral bone porosity in Japanese postmenopausal women. *Menopause*. 2004;11:556-62.
73. Anbinder AL, Prado Mde A, Spalding M, Balducci I, Carvalho YR, da Rocha RF. Estrogen deficiency and periodontal condition in rats: a radiographic and macroscopic study. *Braz Dent J*. 2006;17:201-7.
74. Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil K. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J Periodontol*. 1997;68:24-31.
75. Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Armamento-Villareal R, Hauser J, Cohen S, et al. Estrogen and/or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass. *J Periodontol*. 2004;75:811-6.
76. Musacchio E, Perissinotto E, Binotto P, Sartori L, Silva-Netto F, Zambon S, et al. Tooth loss in the elderly and its association with nutritional status, socio-economic and lifestyle factors. *Acta Odontol Scand*. 2007;65:78-86.
77. Reinhardt RA, Payne JB, Maze C, Babbitt M, Nummikoski PV, Dunning D. Gingival fluid IL-1beta in postmenopausal females on supportive periodontal therapy. A longitudinal 2-year study. *J Clin Periodontol*. 1998;25:1029-35.
78. Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, Pihlstrom BL. Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. *J Clin Periodontol*. 2000;27:778-86.

79. Lopez-Marcos JF, Garcia-Valle S, Garcia-Iglesias AA. Periodontal aspects in menopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10:132-41.
80. Haas AN, Rosing CK, Oppermann RV, Albandar JM, Susin C. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern Brazilian women. *J Periodontol*. 2009;80:1380-7.
81. Pallos D, Ceshin A, Victor G, Bulhões R, Quirino M. Menopausa: fator de risco para a doença periodontal? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28:292-7.
82. Chesnut CH, 3rd. The relationship between skeletal and oral bone mineral density: an overview. *Ann Periodontol*. 2001;6:193-6.
83. Haimov-Kochman R, Kochman T, Stabholz A, Hochner-Celinkier D. Bisphosphonate and estrogen replacement therapy for postmenopausal periodontitis. *Isr Med Assoc J*. 2004;6:173-7.
84. [no_authors_listed]. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1991;90:107-10.
85. Rachner T, Khosla S, Hofbauer L. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011;377:1276-87.
86. Kaye EK. Bone health and oral health. *J Am Dent Assoc*. 2007;138:616-9.
87. Canhao H, Fonseca JE, Queiroz MV. Epidemiologia da osteoporose. Mecanismos de remodelação óssea e factores protectores do osso. *Acta Reumatol Port*. 2005;30:224-40.
88. Edwards B, Migliorati C. A osteoporose e as suas implicações para os pacientes médico-dentários. *JADA (Ed Portuguesa)*. 2008;9:15-23.
89. Pellegrini GG, Gonzales CM, Somoza JC, Friedman SM, Zeni SN. Correlation between salivary and serum markers of bone turnover in osteopenic rats. *J Periodontol*. 2008;79:158-65.
90. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88:628-35.
91. von Wowern N. General and oral aspects of osteoporosis: a review. *Clin Oral Investig*. 2001;5:71-82.
92. WHO. Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Geneve 2004.
93. Mohajery M, Brooks SL. Oral radiographs in the detection of early signs of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;73:112-7.

94. Cao T, Shirota T, Yamazaki M, Ohno K, Michi KI. Bone mineral density in mandibles of ovariectomized rabbits. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12:604-8.
95. Kribbs PJ, Chesnut CH, 3rd, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in a population of normal women. *J Prosthet Dent.* 1990 ;63:86-9.
96. Kribbs PJ, Chesnut CH, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent.* 1989;62:703-7.
97. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent.* 1990;63:218-22.
98. Choël L, Duboeuf F, Bourgeois D, Briguet A, M. L. Trabecular alveolar bone in the human mandible: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:364-70.
99. Devlin H, Horner K. Diagnosis of osteoporosis in oral health care. *J Oral Rehabil.* 2008;35:152-7.
100. Daniell HW. Postmenopausal tooth loss. Contributions to edentulism by osteoporosis and cigarette smoking. *Arch Intern Med.* 1983;143:1678-82.
101. Meisel P, Reifenberger J, Haase R, Nauck M, Bandt C, Kocher T. Women are periodontally healthier than men, but why don't they have more teeth than men? *Menopause.* 2008;15:270-5.
102. Inagaki K, Kurosu Y, Yoshinari N, Noguchi T, Krall EA, Garcia RI. Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in Japanese women. *Calcif Tissue Int.* 2005;77:9-14.
103. Earnshaw SA, Keating N, Hosking DJ, Chilvers CE, Ravn P, McClung M, et al. Tooth counts do not predict bone mineral density in early postmenopausal Caucasian women. EPIC study group. *Int J Epidemiol.* 1998;27:479-83.
104. Bodic F, Hamel L, Lerouxel E, Basle MF, Chappard D. Bone loss and teeth. *Joint Bone Spine.* 2005;72:215-21.
105. Renvert S, Berglund J, Persson RE, Persson GR. Osteoporosis and periodontitis in older subjects participating in the Swedish National Survey on Aging and Care (SNAC-Blekinge). *Acta Odontol Scand.* 2011;69:201-7.
106. Famili P, Cauley J, Suzuki JB, Weyant R. Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *J Periodontol.* 2005;76:11-5.

107. Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G. Self-reported number of remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women. *Osteoporos Int.* 2004;15:842-6.
108. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *J Clin Periodontol.* 2004;31:680-4.
109. Inagaki K, Kurosu Y, Kamiya T, Kondo F, Yoshinari N, Noguchi T, et al. Low metacarpal bone density, tooth loss, and periodontal disease in Japanese women. *J Dent Res.* 2001;80:1818-22.
110. Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcif Tissue Int.* 1996;59:433-7.
111. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res.* 2011;46:97-104.
112. Sultan N, Rao J. Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: a cross sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16:e440-7.
113. Suresh S, Kumar TS, Saraswathy PK, Pani Shankar KH. Periodontitis and bone mineral density among pre and post menopausal women: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol.* 2010;14:30-4.
114. Moedano DE, Irigoyen ME, Borges-Yanez A, Flores-Sanchez I, Rotter RC. Osteoporosis, the risk of vertebral fracture, and periodontal disease in an elderly group in Mexico City. *Gerodontology.* 2011;28:19-27.
115. Lopes F, Loureiro F, Alves C, Pereira A, Oliveira A. Densidade mineral óssea sistêmica vs situação clínica periodontal: estudo transversal em mulheres na pós-menopausa. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54:411-4.
116. Pilgram TK, Hildebolt CF, Dotson M, Cohen SC, Hauser JF, Kardaris E, et al. Relationships between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density: data from healthy postmenopausal women. *J Periodontol.* 2002;73:298-301.
117. Weyant RJ, Pearlstein ME, Churak AP, Forrest K, Famili P, Cauley JA. The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol.* 1999;70:982-91.
118. Martinez-Maestre MA, Gonzalez-Cejudo C, Machuca G, Torrejon R, Castelo-Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric.* 2010;13:523-9.

119. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2005;76:2116-24.
120. Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2007;78:2104-11.
121. Duarte PM, Goncalves PF, Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH, Jr. Age-related and surgically induced estrogen deficiencies may differently affect bone around titanium implants in rats. *J Periodontol.* 2005;76:1496-501.
122. August M, Chung K, Chang Y, Glowacki J. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59:1285-9.
123. Kyrgidis A, Tzellos T, Toulis K, Antoniadis K. The facial skeleton in patients with osteoporosis: A field for disease signs and treatment complications. *Journal of Osteoporosis.* 2011:1-11.
124. Infomed - Medicamentos de Uso Humano autorizados em Portugal [database on the Internet]. INFARMED. 2011 [consultado septiembre 2011]. Disponible en: <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>.
125. Chesnut CH, 3rd, Kribbs PJ. Osteoporosis: some aspects of pathophysiology and therapy. *J Prosthet Dent.* 1982;48:4-7.
126. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol.* 2000;71:1057-66.
127. Rodriguez S, Frutos R, Machuca G. Manifestaciones Periodontales en la menopausia. *Av Periodon Implantol.* 2001;13:17-22.
128. Krall EA. The periodontal-systemic connection: implications for treatment of patients with osteoporosis and periodontal disease. *Ann Periodontol.* 2001;6:209-13.
129. Amarasena N, Yoshihara A, Hirotoji T, Takano N, Miyazaki H. Association between serum calcium and periodontal disease progression in non-institutionalized elderly. *Gerodontology.* 2008;25:245-50.
130. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80:1433-9.
131. Canhao H. Vitamina D - Aplicações e Perspectivas. *Acta Reumatol Port.* 2007;32:201-3.

132. Tipton DA, Seshul BA, Dabbous M. Effect of bisphosphonates on human gingival fibroblast production of mediators of osteoclastogenesis: RANKL, osteoprotegerin and interleukin-6. *J Periodontal Res.* 2011;46:39-47.
133. Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol.* 2005 ;76:1113-22.
134. Rocha ML, Malacara JM, Sanchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo ME. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol.* 2004;75:1579-85.
135. Trabajo OId. Estructura de la Clasificación Internacional de Ocupaciones (CIUO-08). Ginebra2007 [consultado marzo 2010]; Disponible en: <http://unstats.un.org/unsd/statcom/doc08/BG-ISCO-08-S.pdf>.
136. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, committee Roe;1995.
137. Li TK. Quantifying the risk for alcohol-use and alcohol-attributable health disorders: present findings and future research needs. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23 Suppl 1:S2-8.
138. Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology.* 2007;46:2032-9.
139. WHO. Oral Health Surveys, Basic Methods. 4 ed: WHO; 1997.
140. Matthews D, Tabesh M. Detection of localized tooth-related factors that predispose to periodontal infections. *Periodontol 2000.* 2004;34:136-50.
141. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1:307-10.
142. Leroy R, Eaton KA, Savage A. Methodological issues in epidemiological studies of periodontitis-how can it be improved? *BMC Oral Health.* 2010;10:8.
143. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, van der Graaf Y. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2002;155:339-45.

ANEXOS

10. Anexo 1

Autorización de la Comisión de Ética del Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz



Ex.mo Senhor
Ricardo de Almeida Castro Alves

Monte de Caparica, 08 de Julho de 2009

Ex.mo Senhor,

Venho comunicar-lhe que o Pedido de Licenciamento, que submeteu à apreciação da Comissão de Ética do ISCSEM, foi aprovado por unanimidade.

Queira aceitar os melhores cumprimentos,

O Director do ISCSEM



INSTITUTO
SUPERIOR
DE CIÊNCIAS
EGAS MONIZ

Prof. Doutor Manuel Jorge de Queiroz Medeiros