

Necesidad de tratamiento periodontal en relación al consumo de alendronato en pacientes con osteoporosis posmenopáusicas

Need for periodontal treatment in relation to consumption of alendronate in patients with postmenopausal osteoporosis

Zapata Paredes CJ¹, Asmat Abanto AS², Aldave Paredes PG³

RESUMEN

Objetivo: Determinar si existe relación entre tiempo de tratamiento con alendronato y necesidad de tratamiento periodontal en pacientes con osteoporosis posmenopáusicas. **Pacientes y Métodos:** El estudio de corte transversal, descriptivo y observacional, incluyó un total de 112 pacientes con osteoporosis posmenopáusicas atendidas en los Servicios de Gineco-Obstetricia o Reumatología del Hospital Belén de Trujillo, a las que se les realizó un examen clínico para determinar la necesidad de tratamiento periodontal y se registró el inicio de tratamiento con alendronato, según la historia clínica. **Resultados:** Se encontró relación significativa inversa entre tiempo de tratamiento con alendronato y necesidad de tratamiento periodontal en pacientes con osteoporosis posmenopáusicas ($p < 0.05$ y $r = -0.533$). Además, el 84.1% de pacientes presentó más de 6 meses de consumo de alendronato y el código 2 del Índice de Necesidad de Tratamiento Periodontal en la Comunidad fue el más frecuente para esta población. **Conclusión:** Los resultados permiten concluir que existe relación inversa entre tiempo de tratamiento con alendronato y necesidad de tratamiento periodontal en pacientes con osteoporosis posmenopáusicas. **Recomendación:** Se recomienda realizar investigaciones sobre la utilidad que podría tener el alendronato como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas. **Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 6(2); 63-66, 2013.**

Palabras clave: Alendronato, necesidad de tratamiento periodontal, osteoporosis posmenopáusicas.

ABSTRACT

Objective: To determine the correlation between the duration of alendronate's treatment and the need for periodontal treatment in patients with postmenopausal osteoporosis. **Patients and Methods:** This cross-sectional, descriptive and observational study included a total of 112 patients with postmenopausal osteoporosis treated in Gynecology-Obstetrics or Rheumatology Services at Hospital Belén de Trujillo, who underwent a clinical examination to determine the need for periodontal treatment. The start of the treatment with alendronate was registered, according to medical records. **Results:** We found significant inverse relationship between treatment duration with alendronate and periodontal treatment need in patients with postmenopausal osteoporosis ($p < 0.05$ and $r = -0.533$). In addition, 84.1% of patients had more than 6 months of alendronate consumption and code 2 Community Periodontal Index of Need for Periodontal Treatment was the most frequent in this population. **Conclusion:** The results suggest that there is an inverse relationship between treatment duration with alendronate and periodontal treatment needs in patients with postmenopausal osteoporosis. **Recommendation:** it is suggested to carry out research about the utility that alendronate could have as an adjunct in the treatment of periodontal disease in women with postmenopausal osteoporosis. **Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 6(2); 63-66, 2013.**

Key words: Alendronate, periodontal treatment need's, postmenopausal osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas son un problema cada vez mayor, para los sistemas de salud y para las sociedades de todo el mundo⁽¹⁾. Algunas de ellas y sus tratamientos farmacológicos están relacionados con la enfermedad periodontal⁽²⁾.

La enfermedad periodontal es una de las dos enfermedades orales más importantes que contribuyen a la carga mundial de enfermedades crónicas⁽¹⁾. Es un proceso infeccioso que destruye los tejidos de soporte de los dientes⁽³⁾, con diferentes manifestaciones clínicas, y los síntomas pueden aparecer en formas agudas o crónicas⁽¹⁾, presentando un carácter multifactorial^(4,5,6).

El Índice de Necesidad de Tratamiento Periodontal en la Comunidad (INTPC), propuesto por la Organización Mundial de la Salud, es un método ampliamente utilizado, estandarizado y sencillo que permite establecer si estamos ante gingivitis o periodontitis y puntualizar

las necesidades de tratamiento, lo que facilita la toma de decisiones para la implementación de programas que limiten el daño en la comunidad. Sin embargo, este índice tiene limitaciones, ya que no contempla niveles de inserción, grados de movilidad dental, examen radiográfico y factores de riesgo microbiológicos e inmunológicos predisponentes característicos de esta enfermedad en etapas tempranas. Estas condiciones pueden desvirtuar su uso en el futuro^(7,8).

La necesidad de tratamiento periodontal en la mujer posmenopáusicas se basa en las implicancias que tienen los cambios hormonales sobre los tejidos periodontales. Parece ser que la asociación menopausia-osteoporosis-descenso de estrógenos puede estar relacionada con la aparición de problemas periodontales, si bien la asociación directa no está del todo clara. El problema fundamental radica en que tanto la osteoporosis como la propia enfermedad periodontal son procesos multifactoriales, cuyas etiologías son aún poco conocidas⁽⁹⁾.

1. Cirujano Dentista. Escuela de Estomatología, Universidad Privada Antenor Orrego. Perú.

2. Maestro en Estomatología. Docente de la Escuela de Estomatología y del Programa de Maestría en Estomatología. Universidad Privada Antenor Orrego. Perú.

3. Especialista en Ginecología. Maestría en Medicina. Servicio de Gineco-Obstetricia. Hospital Belén de Trujillo. Perú.

Por otro lado, los bifosfonatos son fármacos análogos de los pirofosfatos endógenos y aunque se absorben mal en el intestino^(10,11), se incorporan al torrente sanguíneo sin sufrir cambios metabólicos para después unirse a la hidroxiapatita ósea, con la que tienen una alta afinidad, sobretodo en zonas donde existe una reabsorción excesiva^(10,11,12).

Los bisfosfonatos (BP) han sido ampliamente utilizados como medicamentos antirresortivos durante la última década⁽¹³⁾. Están indicados en numerosas patologías como la enfermedad de Paget, la hipercalcemia, la osteólisis asociada al cáncer y la osteoporosis posmenopáusica^(12,13,14). La osteoporosis es una enfermedad multifactorial crónica caracterizada por la reducción de la densidad mineral ósea por debajo del nivel mínimo necesario para garantizar el suficiente apoyo mecánico, lo que aumenta su fragilidad y el riesgo de fracturas⁽¹⁵⁾.

Entre los bifosfonatos más usados está el alendronato, que ha demostrado mayor potencia entre los de este grupo, debido a que suprime la reabsorción ósea por favorecer la apoptosis de osteoclastos, e inhibir su diferenciación durante el proceso de maduración^(11,16).

Según la literatura, el tratamiento con alendronato disminuye el riesgo de fracturas de columna vertebral, cadera y antebrazo^(17,18), al aumentar el número de sitios en los que el hueso se remodela. Además, la formación de hueso supera la reabsorción en estos sitios remodelados, y como consecuencia de ello se producen ganancias progresivas en la densidad ósea^(11,16,18). Si bien se observan cambios óseos favorables desde los seis meses de uso, requiere de por lo menos dos a tres años para su mayor beneficio⁽¹⁹⁾.

Se ha notificado, en los últimos 6 años, un incremento de la osteonecrosis en los pacientes que reciben prolongadamente alendronato^(17,20,21). Según Lazarovici⁽¹³⁾, Escobar⁽²²⁾ y Jaimes⁽²³⁾, la necrosis ósea maxilar o mandibular puede ocurrir de forma espontánea o aparecer secundariamente a una exodoncia o trauma que afecte los maxilares.

Teniendo en consideración que el tratamiento con alendronato favorece la formación ósea también en los maxilares, y no existiendo estudios al respecto en nuestra población, se decidió realizar el presente, que tuvo como propósito determinar si existe relación entre tiempo de tratamiento con alendronato y necesidad de tratamiento periodontal en pacientes con osteoporosis posmenopáusica.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio se ajusta a un diseño ambispectivo, transversal, descriptivo y observacional según la clasificación de Méndez y Namihira⁽²⁴⁾ y se realizó en el Hospital Belén de Trujillo, Departamento La Libertad (Perú).

El tamaño de muestra se determinó empleando la fórmula para coeficiente de correlación entre el tiempo de consumo de alendronato y necesidad de tratamiento periodontal, dada por Pértegas y Pita⁽²⁵⁾, obteniéndose 85 pacientes a evaluar. Se seleccionó, mediante el método no probabilístico por conveniencia, las pacientes de 50 a 75 años de edad con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusica, que recibieron tratamiento con alendronato, atendidas en la consulta externa de los servicios de Gineco-Obstetricia y Reumatología del Hospital Belén de Trujillo durante el mes de mayo del año 2011. Se excluyeron a las pacientes que no aceptaron participar del estudio, aquellas con alguna enfermedad sistémica adicional, a las que no presentaron los dientes de Ramfjord, a las que recibieron tratamiento periodontal hasta 6 meses previos al estudio y a las consumidoras de tabaco y/o alcohol.

Previo a la ejecución, y para establecer un referente de confiabilidad en la toma del INTPC, se realizó la calibración inter-examinador entre el autor principal y un especialista en periodoncia, docente de la Escuela de Estomatología de la Universidad Privada Antenor Orrego. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman de las mediciones, obteniéndose $r=0.903$ ($p=0.000$) y el índice de Kappa, cuyo valor fue $K=0.898$ ($p=0.000$) indicando una buena concordancia entre evaluadores.

Se contó con la aprobación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego y de la Dirección del Hospital, quienes consideran: la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en su versión más reciente (Seúl-Corea, Octubre de 2008) y los artículos 15° y 25° de la Ley General de Salud del Perú N° 26842, ambas recomendadas por Hernández⁽²⁶⁾.

A las pacientes que cumplieron los criterios de selección se

les explicó e invitó a participar de la investigación. Al aceptar se les entregó el formato de consentimiento informado, para su lectura y firma antes de iniciar el examen. Se registró el tiempo de tratamiento con alendronato, tomándolo de la historia clínica. Luego, cada paciente fue evaluada usando el INTPC, mediante un procedimiento estandarizado, con la ayuda de una sonda milimetrada tipo OMS marca Hu-Friedy PCP 11.5B.

Luego de la evaluación, se informó a cada paciente de su estado periodontal, así como también al Servicio de Odontología del hospital, para que se adopten las medidas pertinentes.

Para el análisis estadístico se usó la media y desviación estándar, además de la prueba de correlación de Spearman, con significación estadística al 5% ($p<0.05$).

RESULTADOS

Se evaluaron 112 pacientes con osteoporosis posmenopáusica, entre 50 y 75 años de edad ($X\pm S: 62.26 \pm 6.4$), atendidas en los Servicios de Gineco-Obstetricia o Reumatología del Hospital Belén de Trujillo durante mayo de 2011. Se encontró que el grupo de mayor consumo de alendronato fue el de 56 a 60 años (Figura 1).

Según lo registrado, existe relación inversamente proporcional entre tiempo de tratamiento con alendronato y necesidad de tratamiento periodontal ($p<0.05$ y $r=-0.533$) (Figura 2).

Además, se encontró que el 84.1% de las pacientes tuvo un consumo de alendronato mayor a 6 meses ($X\pm S: 8.29 \pm 4.682$) (Figura 3), y que el código 2 del INTPC fue el más frecuente, no encontrándose pacientes con código 4 (Figura 4).

Por último, según la necesidad de tratamiento periodontal por sextantes, se pudo observar que el sextante 2 requirió preferentemente el código 1 (43%), mientras que los demás sextantes requirieron, en mayor porcentaje, el código 2 (Tabla 1).

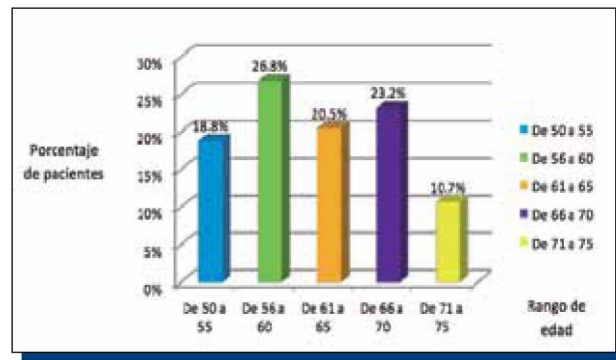


Figura 1. Consumo de alendronato según rango de edad en pacientes con osteoporosis posmenopáusica, atendidas en la consulta externa de los servicios de Gineco-Obstetricia y Reumatología del Hospital Belén de Trujillo durante el mes de mayo del año 2011.

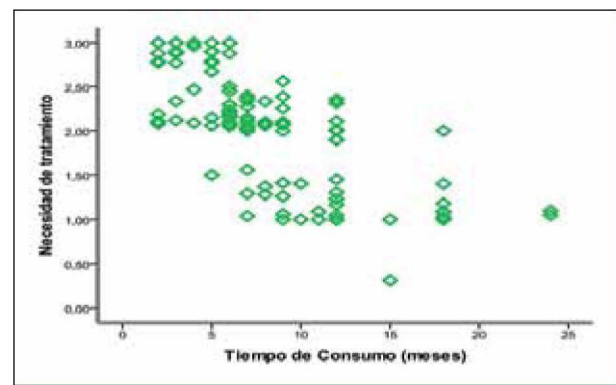


Figura 2. Relación entre tiempo de tratamiento con alendronato y necesidad de tratamiento periodontal en pacientes con osteoporosis posmenopáusica.

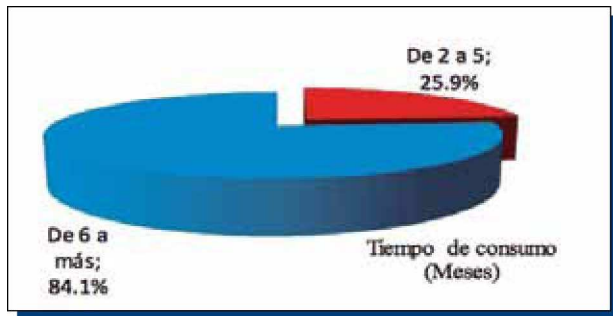


Figura 3. Tiempo de consumo de alendronato en pacientes con osteoporosis posmenopáusica atendidas en los servicios de Gineco-Obstetricia y Reumatología del Hospital Belén de Trujillo. Mayo, 2011.

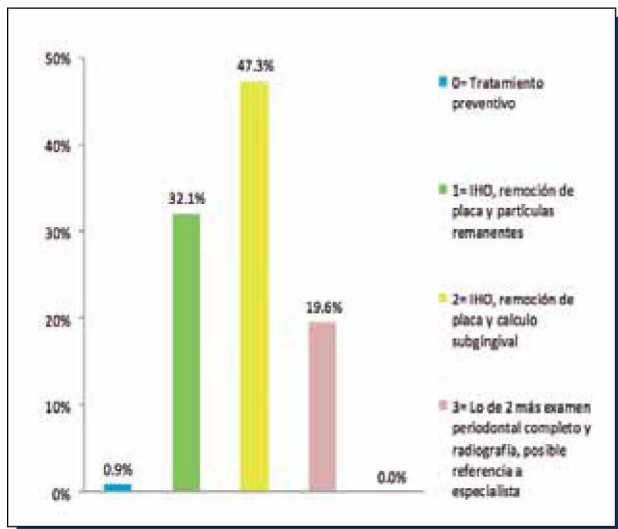


Figura 4. Necesidad de tratamiento periodontal en pacientes con osteoporosis posmenopáusica atendidas en los servicios de Gineco-Obstetricia y Reumatología del Hospital Belén de Trujillo. Mayo, 2011.

Tabla 1. Necesidad de tratamiento periodontal por sextantes en pacientes con osteoporosis posmenopáusica, atendidas en los servicios de Gineco-Obstetricia y Reumatología del Hospital Belén de Trujillo. Mayo, 2011.

Tratamiento requerido	Sextante 1	Sextante 2	Sextante 3	Sextante 4	Sextante 5	Sextante 6
0=Tratamiento preventivo	7.3%	12.5%	2.3%	7.8%	7.9%	12.5%
1=IHO, remoción de placa y partículas remanentes	20.8%	43.0%	36.4%	36.4%	18.0%	29.4%
2=IHO, remoción de placa y cálculo subgingival	57.3%	30.6%	54.5%	51.9%	65.1%	53.4%
3=Lo de 2 más examen periodontal completo, radiografía y posible referencia a especialista	14.6%	13.9%	6.8%	3.9%	9.0%	4.5%
4=Lo de 2 y 3 más tratamiento más extensivo, posible cirugía y referir a un especialista	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

DISCUSIÓN

La osteoporosis es un trastorno esquelético generalizado que provoca deterioro de la calidad del tejido óseo, lo que condiciona mayor fragilidad en éste⁽¹⁾. La aparición de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, además de afectar zonas de la cadera, muñeca y columna, también ocasiona pérdida ósea a nivel de los maxilares lo que provoca alteración del hueso alveolar, movilidad, pérdida dentaria y de adherencia periodontal⁽²⁾.

Los bisfosfonatos (BF) han sido ampliamente utilizados durante la última década. Los BF orales, como alendronato, se usan mucho más extensamente que los intravenosos, y se prescriben para el tratamiento de enfermedades de reabsorción ósea, principalmente osteopenia u osteoporosis. El mecanismo de acción de los BF no se entiende todavía por completo. Las observaciones clínicas y patológicas sugieren la participación de reclutamiento, activación y apoptosis de osteoclastos. Otras teorías se basan en la naturaleza antiangiogénica de los BF. Esta característica, además del hecho de que los BP no son metabolizados, conducen a una larga y continua participación en el recambio óseo⁽¹³⁾. Actualmente el alendronato es considerado tratamiento de elección para la osteoporosis posmenopáusica, debido a que ha demostrado producir una mejoría significativa en la densidad ósea y disminuir la morbimortalidad^(18,19,27).

En el presente estudio se halló que existe relación inversa entre el tiempo de consumo con alendronato y necesidad de tratamiento periodontal. Como se mencionó, el alendronato tiene alta afinidad a la hidroxiapatita ósea, inhibiendo su reabsorción por los osteoclastos y regulando el metabolismo óseo, lo que puede incrementar la altura del hueso alveolar disminuyendo así la movilidad del diente, la profundidad y sangrado gingival al sondeo. Esto está apoyado por los ensayos clínicos de Rocha⁽¹⁶⁾, Veena⁽²⁷⁾ y Palomo⁽²⁸⁾, quienes concluyen, que el alendronato es útil como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. Sin embargo, debido al diferente diseño de estos estudios, no pueden discutirse con el presente, que es una investigación transversal de relación no causal. Además, el tamaño muestral de los trabajos mencionados es demasiado pequeño, careciendo de adecuación y representatividad.

En cuanto al tiempo de consumo de alendronato, se encontró que la mayoría de las pacientes consumen el medicamento por más de 6 meses. Estos resultados son similares a lo encontrado por Palomo⁽²⁸⁾, que además manifiesta que el uso de alendronato a largo plazo, tiene efectos beneficiosos para evitar la reabsorción ósea.

Para la necesidad de tratamiento periodontal, se encontró que el código 2 era el más frecuente en el grupo estudiado. El único estudio que se encontró, en una población con características etarias, étnicas y socioculturales similares, fue el citado por Petersen y Ogawa⁽²⁹⁾, realizado en la población chilena de 65 a 74 años, donde se halló con más frecuencia el código 4, con un 71%. Sin embargo, este es un reporte de toda la población, a diferencia del presente trabajo que se realizó en pacientes posmenopáusicas consumidoras de alendronato y que acuden a un hospital estatal.

García-Conde⁽³⁰⁾ investigó las necesidades de tratamiento periodontal en 50 pacientes de una comunidad rural mexicana, donde también encontró mayor prevalencia del código 2; sin embargo, este estudio fue realizado en una población de edades comprendidas entre los 18 y 60 años. A su vez, Nava⁽³¹⁾ encontró código 0 en mayor porcentaje, pero en un grupo de estudiantes universitarios de odontología, de 19 a 29 años de edad. Esto se debe probablemente a la edad y a que estos estudiantes puedan presentar mayor cuidado en su salud oral.

Respecto a la necesidad de tratamiento periodontal por sextantes, el V fue el que registró mayor necesidad de tratamiento, hallándose con mayor frecuencia el código 2 (65.1%). Se conoce que las superficies linguales de los incisivos mandibulares, son las que generalmente presentan mayor presencia de cálculo dental debido a la exposición directa y constante a fluidos salivales de las glándulas mandibulares. Este hallazgo, también es semejante al hallado por García-Conde⁽³⁰⁾.

El presente trabajo, como todos los estudios transversales de relación, presenta incapacidad para establecer vinculación causal y difícilmente controla factores potencialmente confusores. Sin embargo, permite información epidemiológica y la generación de hipótesis para estudios de diseño analítico longitudinal.

Otra limitación del estudio es que, así como otros índices periodontales, el INTPC tiene desventajas, entre ellas, que está basado

en un concepto jerárquico de progresión de la periodontitis que implica que un diente con una puntuación de 3 ó 4 (bolsa presente) también debe tener cálculo (puntuación 2) y hemorragia (puntuación 1). Además, como se mencionó, no permite caracterizar de manera completa la magnitud de la periodontitis, ya que no contempla niveles de inserción, grados de movilidad dental, examen radiográfico y factores de riesgo microbiológicos e inmunológicos predisponentes^(7,8).

Es evidente que existe la necesidad de homogeneizar el diseño de los estudios epidemiológicos sobre la enfermedad periodontal, usando una medida uniforme y una herramienta de medición que defina claramente el umbral de la enfermedad y de la zona estudiada. Esto puede ser difícil de lograr, debido a la amplia variación de sondas disponibles y las preferencias individuales del operador. Los diseños de investigación epidemiológica periodontal deben permitir que los datos resultantes puedan ser comparados fácilmente con los obtenidos a partir de otros estudios⁽⁹⁾.

CONCLUSIONES

En base a lo hallado se puede concluir que existe relación inversa entre tiempo de tratamiento con alendronato y necesidad de tratamiento periodontal en pacientes con osteoporosis posmenopáusicas. Además, específicamente para las pacientes con osteoporosis posmenopáusicas atendidas en los servicios de Gineco-obstetricia y Reumatología del Hospital Belén de Trujillo, observadas durante mayo de 2011:

- El tiempo de consumo medio de alendronato fue 8.29 meses, con una frecuencia de 25.9% para aquellas que lo consumieron de 2 a 5 meses y de 84.1%, para 6 o más.
- Los códigos de necesidad de tratamiento más frecuentes fueron el 2 (47.3%) y el 1 (32.1%).
- El sextante II requirió, preferentemente, la necesidad de tratamiento código 1 (43%), mientras el resto de sextantes requirieron, en mayor frecuencia el código 2.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a los pacientes que participaron en el estudio, al Dr. Jorge Vásquez Palomino, Jefe del Servicio de Odontología del Hospital Belén de Trujillo, y al Mg. Eliseo Zapata Vásquez, por su valioso aporte en el procesamiento estadístico.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El estudio fue autofinanciado. Los autores informan no tener ninguna vinculación en relación con cualquiera de los productos involucrados en este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Petersen P, Baehni P. Periodontal health and global public health. *Periodontol* 2000, 2012; 60: 7-14.
- Geurs N. Osteoporosis y enfermedad periodontal. *Periodontol* 2000, 2008; 18: 23-30.
- Liñares J, Martín-Herrero J. Bases farmacobiológicas del tratamiento antibiótico de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Av Periodon Implantol*, 2003; 15(3): 139-147.
- Echeverría A, Vignoletti F, Fabrizi S y cols. Papel etiológico de los virus en la enfermedad periodontal. *Av Periodon Implantol*, 2007; 19(2): 91-99.
- Bascones A, Figuero E. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Av Periodon Implantol*, 2005; 17(3): 147-156.
- Escribano M, Matesanz P, Bascones A. Pasado, presente y futuro de la microbiología de periodontitis. *Av Periodon Implantol*, 2005; 17(2): 79-87.
- Pulido-Rozo M, Gonzales-Martínez F, Rivas-Muñoz F. Enfermedad periodontal e indicadores de higiene bucal en estudiantes de secundaria Cartagena, Colombia. *Rev Salud Pública*, 2011; 13(5): 844-852.
- Leroy R, Eaton K, Savage A. Methodological issues in epidemiological studies of periodontitis - how can it be improved? *BMC Oral Health*, 2010; 10: 8.
- Frutos R, Rodríguez S, Miralles L y cols. Manifestaciones orales y manejo odontológico durante la menopausia. *Medicina Oral*, 2002; 7: 26-35.
- López P, Infante P, Gutiérrez J. Bifosfonatos y patología oral. *Rev Soc Esp Cir Bucal*, 2008; 4: 1-14.
- Guzmán J, Flores R, Rivera R y cols. Osteoporosis: Problema clínico de actualidad. *An Med*, 2008; 53(2): 87-99.
- Correia V, Caldeira C, Marques M. Cytotoxicity evaluation of sodium alendronate on cultured human periodontal ligament fibroblasts. *Dent Traumatol*, 2006; 22: 312-317.
- Lazarovici T, Yahalom R, Taicher S y cols. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws: A single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009; 67: 850-855.
- Shibata T, Komatsu K, Shimada A y cols. Effects of alendronate on restoration of biomechanical properties of periodontium in replanted rat molars. *J Periodont Res*, 2004; 39: 405-414.
- Gomes-Filho I, Oliveira T, Passos J y cols. Effect of osteoporosis on periodontal therapy among postmenopausal women. *Gerodontology*, 2012; doi: 10.1111/j.1741-2358.2012.00643.x.
- Chacon G, Stine E, Larsen P y cols. Effect of alendronate on endosseous implant integration: An in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*, 2006; 64: 1005-1009.
- Calvo J, Campos C, García J y cols. Riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos. *Rev Sociedad Val Reuma*, 2009; 3(2): 37-42.
- Rocha M, Malacara J, Sánchez-Marin F y cols. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol*, 2004; 75(12): 1579-1585.
- Ciancio S. Systemic medications: Clinical significance in periodontics. *J Clin Periodontol*, 2002; 29(2): 17-21.
- Marx R, Sawatari Y, Fortin M y cols. Bisphosphonate-induced exposed bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 2005; 63: 1567-1575.
- Bagán J, Gallego L, Infante-Cossío P y cols. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2008; 3: 161-167.
- Escobar E, López J, Marques M y cols. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: Revisión sistemática. *Av Odontostomatol*, 2007; 23(2): 91-101.
- Jaimes M, Oliveira G, Olate S y cols. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. *Av Odontostomatol*, 2008; 24(3): 106-125.
- Mormontoy W. Elaboración del protocolo de investigación en ciencias de la salud, de la conducta y áreas a fines. Lima: *Boehringer Ingelheim*; 1995.
- Pértegas D, Pita F. Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación lineal. *Cad Aten Primaria* [en línea], 2002 Nov [fecha de acceso 18 de abril del 2011]. URL disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pearson/pearson.asp>.
- Hernández LR. Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud. 2^{ed}. Bogotá: *ECOE Ediciones*; 2008.
- Veena H, Prasad D. Evaluation of an aminobisphosphonate (alendronate) in the management of periodontal osseous defects. *J Indian Soc Periodontol*, 2010; 14(1): 40-45.
- Palomo L, Buencamino-Francisco M, Carey J y cols. Is long-term bisphosphonate therapy associated with benefits to the periodontium in postmenopausal women? *Menopause*, 2011; 18(2): 164-170.
- Petersen P, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: Towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology* 2000, 2012; 60: 15-39.
- García-Conde G, Espinosa I, Martínez-Arróniz F y cols. Necesidades de tratamiento periodontal en adultos de la región rural mixteca del Estado de Puebla, México. *Rev Salud Pública*, 2010; 12(4): 647-657.
- Nava J, Padilla MA, Díaz P. Estado de salud periodontal y necesidades de tratamientos periodontales de estudiantes universitarios. *Ciencia Ergo Sum*, 2002; 9(1): 73-77.