

Trabajo de Investigación

Alteraciones en el patrón óseo de los maxilares en pacientes VIH+ bajo tratamiento antirretroviral en el hospital Dr. Lucio Córdova



Dr. Claudio Arenas C.¹, Dr. Milton Ramos M.², Dr. Luis Araneda S.³, Dra. Francisca Burgos Z.⁴

¹ Cirujano Dentista, facultad Odontología, Universidad de Chile.

² Radiólogo Máxilo-Facial Hospital Barros Luco. Profesor área de Radiología, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

³ Radiólogo Máxilo-Facial Hospital Salvador. Profesor área de Radiología, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

⁴ Cirujano Dentista, Hospital Dr. Lucio Córdova, CABL.

Introducción

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en los pacientes infectados por VIH es un problema que ha sido ampliamente estudiado durante la última década, por la creciente evidencia que relaciona a la infección y su terapia, con un aumento del riesgo de fractura. El objetivo de este estudio fue determinar la existencia de posibles alteraciones radiográficas en el patrón óseo de los maxilares en pacientes infectados por el virus y que estuvieran recibiendo terapia antirretroviral (TARV). **Materiales y métodos:** Se analizaron 27 radiografías panorámicas y 80 radiografías retroalveolares totales. Se evaluó la presencia de áreas radiolúcidas, estructuras corticales y el trabeculado óseo. Para la evaluación específica de la cortical basal mandibular se utilizó el índice cortical mandibular (MCI) y el ancho cortical mandibular (MCW), mientras que para el trabeculado óseo se aplicó el índice de Lindh modificado por Jonasson. Los datos obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico descriptivo. **Resultados:** Se registró una gran prevalencia de áreas radiolúcidas en el espesor del hueso. La cortical del seno maxilar se vio disminuida en su grosor, mientras que la cortical del canal mandibular y las corticales alveolares se vieron difusas en un porcentaje considerable de las radiografías. En cuanto a los parámetros asociados a riesgo de osteoporosis, se detectó presencia de reabsorción y disminución del ancho cortical mandibular. El patrón trabecular más prevalente fue el heterogéneo. **Conclusiones:** Existen signos radiográficos que evidencian un cambio en el patrón óseo de los maxilares en pacientes infectados por VIH y que se encuentran recibiendo terapia antiretroviral.

Abstract

*Low mineral bone density in infected patients with HIV is a problem which had broadly studied during the last decade, due to the increasing evidence, which relates the infection and its therapy with an increase on the bone fracture risk. The aim of this study was to determine the existence of possible radiographic alterations on the bone pattern of maxillary bones in patients infected with the virus and who were receiving antiretroviral therapy (TARV). **Materials and methods:** 27 panoramic radiographs and 80 complete periapical radiographs were analyzed. The presence of radio lucid areas, cortical structures and trabecular bone was evaluated. For the specific assessment of the basal mandibular cortex the "cortical mandibular index" (MCI) and the mandibular cortex width (MCW) were*

Contacto:

Dr. Claudio Arenas C

Correo electrónico: dentista.arenas@gmail.com

utilized, while, for the bone trabeculae the "Lindh modified by Jonasson" index was applied. The data obtained were submitted for a descriptive statistic analysis. **Results:** it was observed a great prevalence of radio lucid areas inside the bone. The maxillary sinus cortex was diminished on its width, while the mandibular canal and alveolar cortex were diffuse in an important number of radiographs. Regarding to the parameters associated to osteoporosis risk, the presence of

resorption and decrease of the width of mandibular cortex was detected. The most prevalent resorption pattern was the heterogeneous. **Conclusions:** There exist radiographic signs which show a change on the bone pattern of the maxillary bones in patients infected with HIV and are receiving antiretroviral therapy.

Palabras clave: VIH, terapia antirretroviral (TARV), densidad mineral ósea (DMO), osteopenia, osteoporosis, maxilares.

Introducción

Con la disponibilidad de la terapia antirretroviral eficaz (TARV) a mediados de los '90, el VIH ha pasado de ser una enfermedad mortal a una enfermedad crónica manejable en muchas partes del mundo, de hecho, la esperanza de vida entre los infectados por el virus se está acercando a la de los no infectados¹⁻³. Esta mejora en la esperanza de vida, ha generado una transición demográfica en la población infectada. Se estima, por ejemplo, que la mayoría de la población VIH+ en los EE.UU. tendrá 50 años o más para el 2015⁴.

Además de la supervivencia, se ha generado un cambio notable en los tipos de enfermedades que afectan a las personas infectadas por el VIH. Condiciones no relacionadas con el SIDA, como la enfermedad cardiovascular, hepática y el cáncer, han eclipsado a las condiciones definitorias de SIDA como la principal fuente de morbilidad y mortalidad entre los pacientes infectados y en TARV.

Estos avances no deben confundirse con el hecho de que el tratamiento médico es de por vida, con efectos adversos que pueden afectar sistémicamente a estos pacientes⁵.

Uno de estos efectos adversos es la pérdida de densidad mineral ósea (DMO), siendo una realidad hoy en día que los pacientes infectados por el VIH y bajo tratamiento antirretroviral presentan una mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis^{6,7}, con reportes de tasas de fractura mayores al de la población general⁸⁻¹⁰.

Datos recientes indican que los niños y jóvenes infectados por el virus no logran alcanzar el pico máximo de DMO, aumentando posiblemente el riesgo de fractura en su vida⁷.

Un metaanálisis (Brown y Qaqish, 2006) señaló que el 67% de los pacientes infectados por VIH presentaban una reducción de la DMO, de los cuales un 15% tenía osteoporosis. Esta prevalencia de osteoporosis resultó ser tres veces mayor a la observada en los controles no infectados por VIH. Además, aquellos que estaban bajo TARV presentaban mayor probabilidad de una DMO

reducida y de osteoporosis en comparación con sus respectivos controles¹¹.

Entre un grupo de hombres VIH+ del Reino Unido, el 12% tenía osteoporosis y un 58% adicional tenía valores en el rango de osteopenia para densitometría ósea¹². Tasas similares en la reducción de la DMO han sido reportadas en las cohortes de Brasil, Corea y Turquía¹³⁻¹⁵.

En un estudio realizado en la cohorte Chilena de la Universidad Católica (Pérez y Ceballos, 2014), se observó una alta frecuencia de baja DMO (63% con osteopenia u osteoporosis), y bajos niveles de vitamina D (94%)¹⁶.

Varios estudios han demostrado que la DMO disminuye en un 2%-6% dentro de los primeros 2 años de iniciación de varios esquemas de TARV, similar a la sufrida los 2 primeros años desde la menopausia⁶ (Fig. 1).

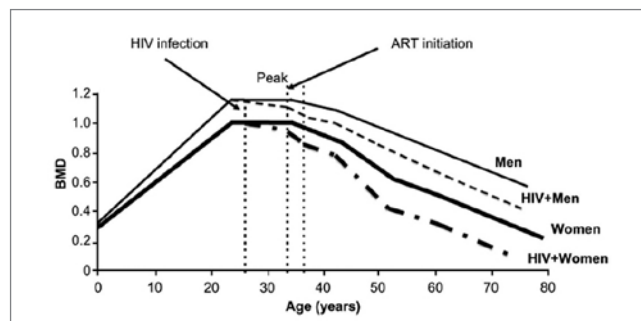


Figura 1. Evolución de la DMO (BMD) en pacientes VIH+ bajo TARV (ART) vs pacientes VIH-. (Brown and Yin. Osteoporosis. 4th edition. 2013).

La asociación entre diferentes esquemas de TARV y/o drogas específicas con la pérdida ósea no ha sido consistente, la mayoría de los ensayos clínicos randomizados han encontrado que los esquemas que incluyen tenofovir producen una mayor pérdida ósea, sugiriendo que esta droga podría tener un rol más importante que otras. Los inhibidores de proteasas también pueden contribuir a la pérdida ósea, pero su rol sigue siendo controversial^{17,18}.

Tanto el tenofovir como los inhibidores de proteasas están registrados en Chile y disponibles en el Sistema Público de Salud¹⁹.

El fenómeno observado es complejo, e involucra una serie de factores entre los cuales está el propio virus, la inflamación generada, la activación inmunitaria, el tratamiento antirretroviral y factores clásicos que afectan la regulación del remodelado óseo, con una mayor actividad osteoclástica y por ende mayor reabsorción^{6,7}.

VIH, TARV y maxilares

La enfermedad metabólica ósea es generalizada para todo el sistema esquelético, y la evidencia disponible ha demostrado que los maxilares son muy sensibles a los cambios en el remodelado, observándose alteraciones en los patrones óseos frente a la presencia de enfermedades como el hiperparatiroidismo, insuficiencia renal crónica y osteoporosis²⁰.

Existe evidencia científica de que la disminución de masa ósea debido a la osteoporosis también puede afectar a la mandíbula, y que esta pérdida de densidad ósea puede ser detectada con la aplicación de exámenes de rutina y previos a un tratamiento dental, como lo son la ortopantomografía y la radiografía periapical²⁰⁻²².

Sin embargo, la evidencia en torno a la osteoporosis en pacientes VIH y el territorio maxilofacial es muy escasa, sólo un artículo hace mención directa al fenómeno observado.

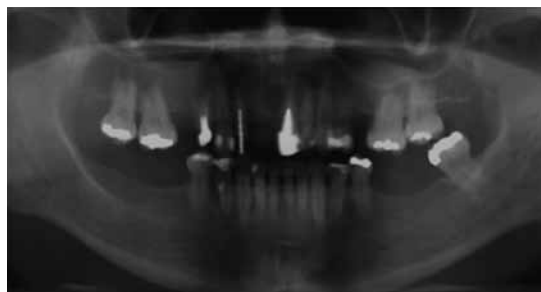
Caputo y cols. (2013)²³ evaluaron las radiografías panorámicas de 120 mujeres mayores de 40 años, de las cuales la mitad estaban infectadas por el VIH y siendo tratadas con antirretrovirales. Basados en la evidencia de que el virus y su tratamiento pueden acelerar la pérdida ósea, el objetivo del estudio fue verificar si en el grupo de mujeres infectadas existía una mayor reabsorción, medida a través de tres índices radiomorfométricos mandibulares, entre los cuales se encontraba el ancho cortical mandibular.

Los autores concluyeron que existía una mayor reabsorción mandibular en las mujeres infectadas por VIH, a pesar de presentar una menor edad promedio (Fig.2). Dicha discrepancia en la edad estaría de acuerdo a otros estudios que señalan una menopausia más temprana en estas mujeres.

Existen estudios que han demostrado un aumento de cambios en el tejido dental en niños con VIH y retraso en la erupción de los dientes, a veces vinculado a retraso en el desarrollo óseo. Debido a que la estructura dental se compone de mineral, se cree que puede haber una influencia de la terapia antirretroviral en las etapas de mineralización dental y/o un efecto propio del VIH^{24,25}.



Radiografía de una mujer VIH+ y postmenopáusica de 47 años de edad, con valores bajos en los índices.



Radiografía de una mujer VIH- y postmenopáusica de 57 años de edad, con valores altos en los índices.

Figura 2. Radiografía panorámica mujer VIH+ vs VIH- (Caputo y cols., 2013)

Los estudios realizados en niños constituyen evidencia adicional de que el territorio maxilofacial no está exento de los cambios en el metabolismo óseo presentado en los pacientes VIH+, confirmando la necesidad de realizar más estudios en esta área.

Particularmente, en algunos pacientes VIH+ atendidos en el Hospital Lucio Córdova y que son derivados al Servicio de Especialidades Odontológicas (SEO) del Complejo Asistencial Barros Luco (CABL) para la toma de exámenes radiográficos, se han detectado cambios óseos en los maxilares compatibles con alguna enfermedad metabólica ósea, llamando la atención de los especialistas en el área.

De acuerdo a los antecedentes presentados, el objetivo de este estudio es identificar la presencia o ausencia de signos radiográficos que indiquen una alteración del patrón óseo normal, en los maxilares de pacientes VIH+ bajo tratamiento antirretroviral.

Materiales y métodos

El presente estudio, de tipo observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo fue aprobado por la Dirección del Hospital Lucio Córdova y el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur (SSMS).

Se procedió a revisar el archivo de fichas clínicas y de radiografías de la unidad dental del hospital, obteniendo las radiografías retroalveolares totales de pacientes VIH+, que son tomadas como protocolo para estos pacientes desde el año 2011 aproximadamente. No se encontraron radiografías panorámicas archivadas en esta unidad.

Para el caso de las radiografías panorámicas, se revisó la base de datos digital de la Unidad Radiológica del SEO del CABL, entidad encargada de la toma de exámenes radiológicos dentales en los pacientes VIH+ pertenecientes al Hospital Lucio Córdova.

Una vez reunido el material radiográfico, se procedió a su selección bajo los siguientes criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres entre 20 y 65 años de edad a la fecha del examen radiográfico. (descartar efecto de osteoporosis primaria)
- En tratamiento antirretroviral de inicio anterior a la fecha del examen radiográfico

El total de exámenes radiográficos seleccionados se describen en la Tabla I. Para el caso de las radiografías panorámicas, la muestra fue complementada con siete radiografías nuevas tomadas en el SEO, con la autorización por parte de los pacientes de un consentimiento informado aprobado por el Comité Ético Científico del SSMS.

El equipo digital utilizado para las nuevas radiografías panorámicas fue el mismo utilizado en las ya archivadas (Planmeca ProMax®), siguiendo las indicaciones del fabricante y un mismo operador.

Con la ayuda de la Jefa de Farmacia del Hospital, se confirmó que los pacientes hubieran estado retirando su TARV, con inicio anterior a la fecha del examen radiográfico.

Tabla I Muestra radiográfica

	Hombres	Mujeres	Total
Retroalveolar total	65	15	80
Panorámica	19	8	27

Las 80 radiografías periapicales fueron digitalizadas utilizando un scanner de transparencias (EPSON 10000XL®) con una resolución de 400 dpi y 100% de escala de grises, siendo exportadas en formato JPG.

Las 27 radiografías panorámicas fueron exportadas desde el programa de visualización original del equipo (Planmeca Romexis® Viewer) en formato JPG.

Cada radiografía fue analizada por dos especialistas en Radiología Dento Máxilo Facial de la Universidad de Chile, con 30 y 15 años de experiencia en la especialidad

respectivamente. Ambos radiólogos no tuvieron acceso a la información sobre el sexo y edad de los pacientes a los cuales correspondían cada radiografía.

La visualización de las radiografías se realizó utilizando el programa Planmeca Romexis® Viewer, en un computador de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, con un monitor de alta resolución en un cuarto con baja iluminación. Todos los datos fueron recopilados en una planilla Excel y analizados estadísticamente con el programa IBM SPSS®.

Radiografía Panorámica

Se realizó una evaluación de ambos maxilares registrando la presencia de áreas radiolúcidas en el espesor del hueso, que no estuvieran asociadas a un proceso patológico particular, descartando por ejemplo la respuesta a un proceso infeccioso pulpar. Ambos maxilares fueron divididos en sextantes y dos áreas correspondientes a las ramas mandibulares (Fig.3).

Además de la localización, se registró la forma y los límites (definidos o difusos) de las áreas radiolúcidas. De acuerdo a una observación previa, tres categorías fueron definidas para su agrupación: redondeadas, elípticas o alargadas y atreboladas o irregulares.

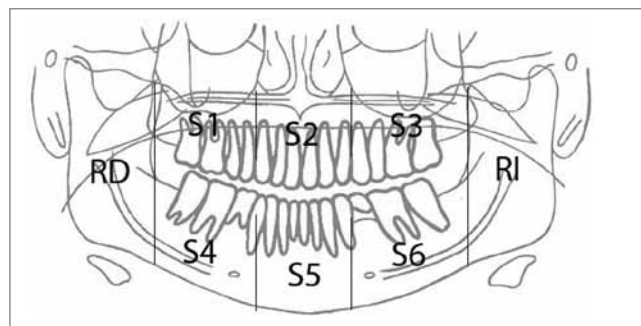


Figura 3. Zonas de evaluación para áreas radiolúcidas.

Las corticales del seno maxilar y canal mandibular fueron evaluadas bilateralmente registrando su presencia, grosor (normal o disminuido) y radiodensidad (marcadas o difusas). Para el caso de la cortical mandibular inferior o basilar, se evaluó la presencia de erosión y el grosor, utilizando los principales índices radiomorfométricos descritos en la literatura y que han sido relacionados a riesgo de osteopenia y osteoporosis: índice cortical mandibular (MCI, mandibular cortical index) y ancho cortical mandibular (MCW, mandibular cortical width), respectivamente. En el caso del índice MCW, el radiólogo con más experiencia realizó las mediciones, sin realizar una segunda observación debido a la alta reproductibilidad reportada en los estudios.

Índice cortical mandibular (MCI)

Los canales Haversianos se encuentran en mayor cantidad y son de mayor amplitud en las cortezas óseas de los pacientes con osteoporosis²⁶ (Fig. 4), que pueden ser vistos como varias líneas negras paralelas a la corteza inferior mandibular en radiografías panorámicas. Como los canales Haversianos finalmente crecen juntos, la corteza inferior puede desaparecer en los pacientes con osteoporosis severa.

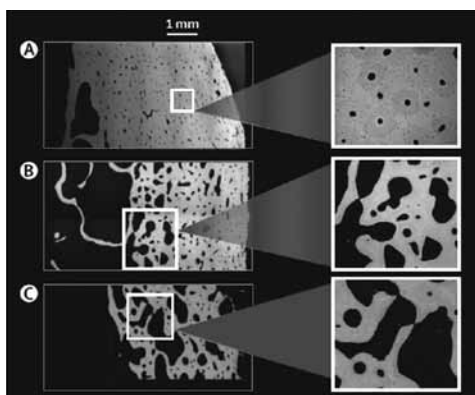


Figura 4. Reabsorción cortical (Adaptada de Zebase y cols., 2010)

(A) Micrografía de una muestra de una mujer de 29 años de edad. Los poros son de forma regular y uniformemente distribuidos en la corteza. (B) Mujer de 67 años. Los poros son grandes, de forma irregular, y se han unido en la corteza adyacente a la médula, generando restos corticales. (C) Mujer de 90 años. La mayoría de la cortical está trabeculizada por la unión de grandes poros.

En base a lo anterior, Klemetti y cols. (1994), fueron los primeros en definir una clasificación de la forma cortical mandibular en radiografías panorámicas para identificar mujeres posmenopáusicas con osteoporosis²².

En esta clasificación, posteriormente designada como índice cortical mandibular (MCI), la corteza es evaluada desde la zona inferior al agujero mentoniano hasta la región antegonial en ambos lados de la mandíbula, clasificándola dentro de tres categorías (Fig. 5)^{22,27}.

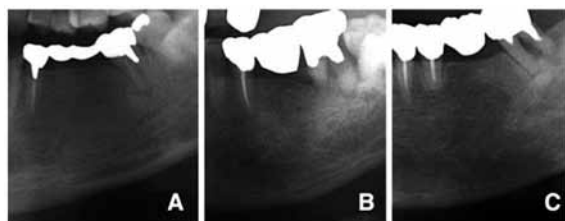


Figura 5. Índice cortical mandibular (MCI) (Adaptada de Morimoto y cols., 2009)

A. Corteza normal (C1), el margen endostal de la cortical mandibular inferior es liso. B. Corteza con erosión moderada (C2), el margen endostal presenta defectos semilunares (resorción lacunar) con la formación de residuos de una a tres capas. C. Corteza con erosión severa (C3), la cortical está claramente porosa con varios residuos endostales.

Tanto la clasificación de erosión leve a moderada (C2) y erosión severa (C3) son indicativas de una disminución en la DMO esquelética. La determinación de si ambas clasificaciones son indicativas de alto riesgo de sufrir osteoporosis sigue siendo controversial, de hecho para algunos investigadores sólo en presencia de erosión severa (C3) se debe derivar para un estudio densitométrico²².

Ancho cortical mandibular (MCW)

Bras y cols. (1982) fueron los primeros en describir que el ancho cortical mandibular era una herramienta útil para diagnosticar enfermedades metabólicas como la osteodistrofia renal. El sitio de observación correspondía al ángulo mandibular, siendo llamado índice gonial (IG) posteriormente.

Sin embargo, la utilidad del IG fue descartada por otros investigadores debido a que el espesor cortical en la zona del ángulo es anatómicamente muy estrecho, puede ser influenciado por la magnificación horizontal propia de la ortopantomografía y es sitio de inserción para los músculos masetero y pterigoideo medial (factor mecánico modificador). Además, muchas veces esta zona se ve con poca definición por la superposición de la vía aérea²².

En investigaciones posteriores se demostró que el ancho cortical medido bajo el agujero mentoniano, posteriormente denominado índice mentoniano (MI, mental index) o ancho cortical mandibular (MCW), era un método útil y válido para identificar mujeres posmenopáusicas con riesgo de osteoporosis o baja DMO^{22,27}.

Según Dagistan y Bilge (2010), el ancho cortical mandibular también puede ser de utilidad en hombres²⁸.

Para obtener el MCW, se debe trazar una línea tangencial al borde inferior de la mandíbula en la zona adyacente al agujero mentoniano y otra línea perpendicular a la anterior que pase por el centro del agujero. La distancia entre el borde superior e inferior de la cortical mandibular en la línea perpendicular trazada corresponde al ancho cortical del lado evaluado (Fig. 6). El promedio de los anchos corticales de ambos lados de la mandíbula corresponde al MCW^{22,29}.

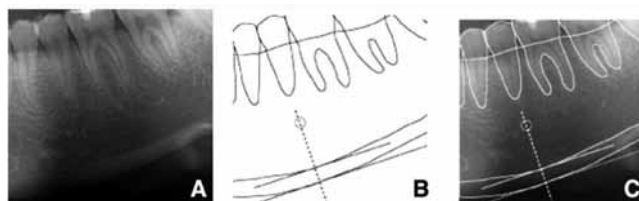


Figura 6. Ancho cortical mandibular (MCW) (Morimoto y cols., 2009) (A) Radiografía panorámica de la cortical inferior mandibular. (B) Líneas trazadas para la medición del ancho cortical en la zona del agujero mentoniano (MCW o MI), la distancia entre las dos líneas paralelas corresponde al ancho cortical. (C) Superposición de A y B.

Un valor igual o menor a 3 milímetros es considerado como indicativo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas³⁰ y 3.92 mm en hombres³¹, siendo pertinente la derivación para un estudio médico. Algunos investigadores sugieren 4 mm como una medida de corte más apropiada para identificar individuos con baja masa ósea^{22,27,30}.

Radiografía Retroalveolar

Al igual que las radiografías panorámicas, se evaluó la presencia de áreas radiolúcidas en ambos maxilares, utilizando la división por sextantes.

Las corticales del seno maxilar y alveolares fueron evaluadas registrando su presencia, grosor y radiodensidad. Para el caso de las corticales alveolares, estas fueron evaluadas de manera general, sin hacer una evaluación pieza por pieza.

Se clasificó por último el patrón trabecular mandibular en el área premolar del lado derecho, utilizando las imágenes de referencia del índice de Lindh modificado por Jonasson (2009)³², el cual estableció que el criterio para la clasificación debía ser el tamaño de los espacios intertrabeculares y no la densidad visual, la cual generaba la mayor cantidad de discordancias (Fig. 7).

Imágenes de referencia presentando un patrón trabecular espaciado (A) en una mujer con grandes espacios intertrabeculares, patrón heterogeneo (B) en una mujer con pequeños espacios intertrabeculares cervicalmente y grandes espacios más apicalmente, y patrón denso (C) en una mujer con pequeños espacios intertrabeculares.

En investigaciones sucesivas, Jonasson (2009)³² y cols. (2009 y 2011)^{33,34}, establecieron que el patrón trabecular era una herramienta útil en la identificación de individuos con riesgo de osteoporosis y mayor riesgo de fractura, particularmente en aquellos que presentaban un patrón trabecular espaciado.

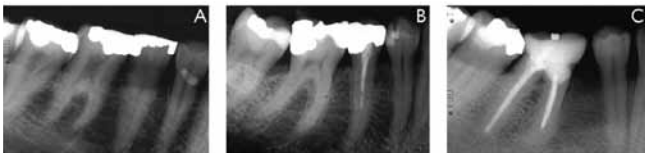


Figura 7. Índice de Lindh modificado por Jonasson (Jonasson, 2009)

Resultados

Radiografía Panorámica

Edad y sexo

Los individuos que presentaban este tipo de radiografía tenían edades comprendidas entre los 28 y 55 años, con un rango de 27 años. La edad media fue de 41.8 años ± 8 años.

De un total de 27 radiografías, el 70.4% correspondían a varones y el 29.6% a mujeres.

Áreas radiolúcidas

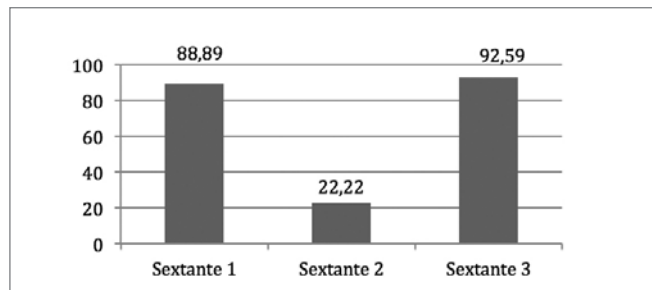
Se detectaron áreas radiolúcidas en el 96% de las radiografías para el área maxilar y en el 100% para el área mandibular (Fig. 8).

En cuanto a la distribución según sectores, se detectaron mayor cantidad de áreas radiolúcidas en los sextantes 1 y 3 para el maxilar y en la mandíbula en todos los sectores, a excepción del sextante 5 que presentó la menor cantidad de observaciones en relación al total de radiografías (Fig. 9 y 10).

En cuanto a las formas registradas, para el maxilar, la más predominante fue la redondeada, seguida de la elíptica y la atrebolada (Fig. 11). Además, los límites eran definidos en su mayoría (88.6%).

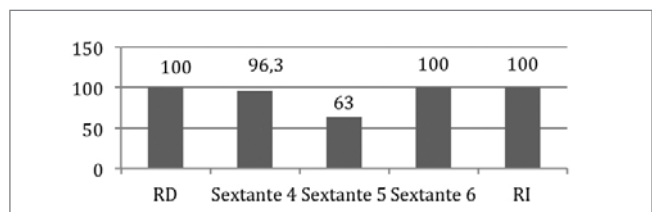


Figura 8. Áreas radiolúcidas en paciente VIH+, radiografía panorámica. Paciente sexo masculino VIH+, 35 años de edad.



Valores expresados en porcentajes (presencia de áreas) del total de radiografías.

Figura 9. Distribución áreas radiolúcidas en maxilar según sector.



Valores expresados en porcentajes (presencia de áreas) del total de radiografías.

Figura 10. Distribución áreas radiolúcidas en mandíbula según sector.

Para la mandíbula, las formas más predominantes fueron la elíptica y la redondeada, seguidas de cerca por la atrebolada (Fig.12). Los límites eran definidos en su mayoría (77.3%).

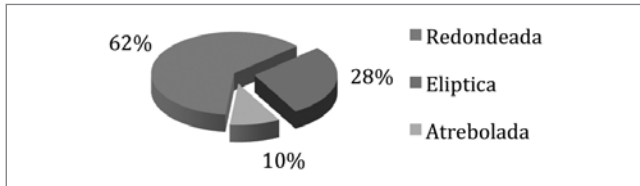


Figura 11. Distribución áreas radiolúcidas en maxilar según forma.

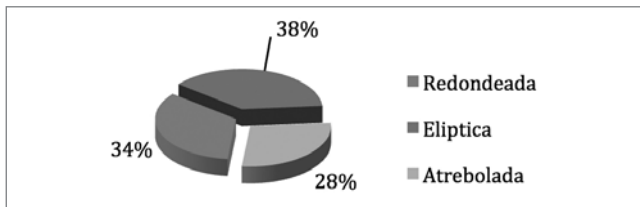


Figura 12. Distribución áreas radiolúcidas en mandíbula según forma.

Cortical seno maxilar

La cortical se encontraba presente en el 100% de los casos, sin embargo un 44% presentaban una cortical disminuida (grosor) en el lado derecho y un 37% en el lado izquierdo.

Cortical canal mandibular

De acuerdo a las observaciones realizadas, un 59% de los casos presentaban una cortical mandibular difusa en el lado derecho, mientras que en el lado izquierdo un 67% de los casos. Sólo un caso presentó una de sus corticales ausentes.

Índice cortical mandibular (MCI)

Del total de casos analizados (n=27), la mayoría fue clasificada como C2 (n=15) y C1 (n=10), sólo un caso fue clasificado como C3 (Fig.13). Para el caso restante no hubo acuerdo en su clasificación.

Paciente sexo masculino VIH+, 35 años de edad. Se observa presencia de reabsorción severa (C3), bajo y posterior al agujero mentoniano, con múltiples capas de residuos corticales y defectos lacunares. Se observa además presencia de áreas radiolúcidas en el hueso hioides.

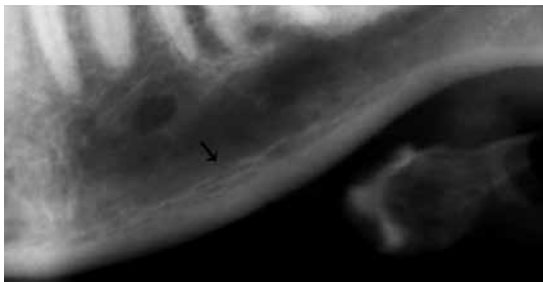


Figura 13. Cortical mandibular C3 en paciente VIH+.

Ancho cortical mandibular (MCW)

Del total de casos examinados (n=27), en la gran mayoría se pudo realizar la medición del ancho cortical (n=24), los casos restantes (n=3) no pudieron ser evaluados ya sea por dificultad en la visualización de uno o ambos agujeros mentonianos.

La media fue de 3.58 ± 0.6 mm, con un valor mínimo de 2.45 mm y un máximo de 4.5 mm (Fig. 14 y 15).

Para el sexo masculino la media fue de 3.67 ± 0.6 mm, con un valor mínimo de 2.75 mm y un máximo de 4.5 mm. Para el sexo femenino la media fue de 3.27 ± 0.5 mm, con un valor mínimo de 2.45 mm y un máximo de 4.0 mm

Del total de hombres (n=18), la mayoría (n=11) presentó valores menores al de corte (3.92 mm) propuesto para riesgo de osteoporosis. En el caso de las mujeres (n=6), sólo 2 casos presentaron un valor menor a los 3 mm propuestos.

De acuerdo al valor de corte propuesto para detectar baja densidad ósea, el 71% de la muestra analizada (n=17) presentó valores menores a 4 mm.

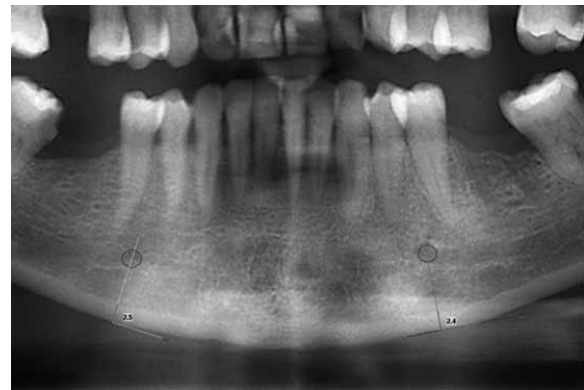


Figura 14. MCW mínimo registrado.

Paciente sexo femenino, 36 años de edad. MCW = 2.45 mm.

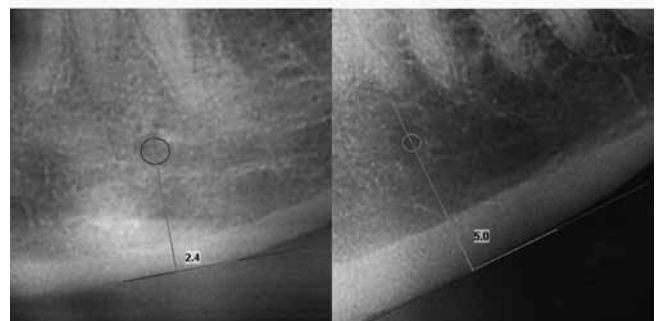


Figura 15. MCW mínimo y máximo registrados

MCW medido en milímetros en pacientes VIH+. Imagen izquierda: paciente sexo femenino, 36 años de edad, con valor indicativo de riesgo de osteoporosis (MCW=2.45). Imagen derecha: paciente sexo masculino 42 años de edad, con valor normal (MCW=4.5).

Observaciones

En algunas de las radiografías panorámicas se observó presencia de áreas radiolúcidas en el hueso hioides y en los cóndilos mandibulares (Fig. 16). Estas apreciaciones fueron hechas por ambos observadores.



Figura 16. Áreas radiolúcidas en cóndilo, pacientes VIH+
Imagen izquierda: paciente sexo masculino, 35 años de edad. Imagen derecha: paciente sexo masculino, 38 años de edad.

Radiografía Retroalveolar

Edad y sexo

Los individuos que presentaban este tipo de radiografía tenían edades comprendidas entre los 20 y 64 años, con un rango de 44 años. La edad media fue de 42.4 años \pm 10 años.

De un total de 80 radiografías, el 81.3% correspondían a varones y el 18.8% a mujeres.

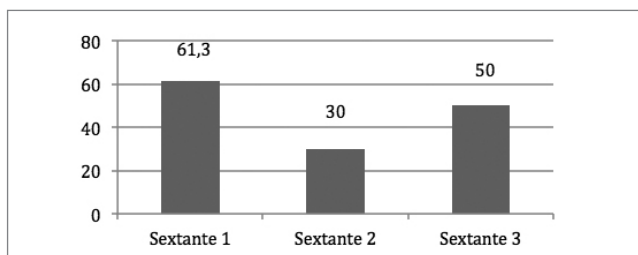
Áreas radiolúcidas

Se detectaron áreas radiolúcidas en el 85% de las radiografías para el área maxilar (Fig. 17) y en el 96.% para el área mandibular.

En cuanto a la distribución según sectores, se detectaron mayor cantidad de áreas radiolúcidas en los sextantes 1 y 3 para el maxilar y en la mandíbula en los sextantes 4 y 6 (Fig. 18 y 19).

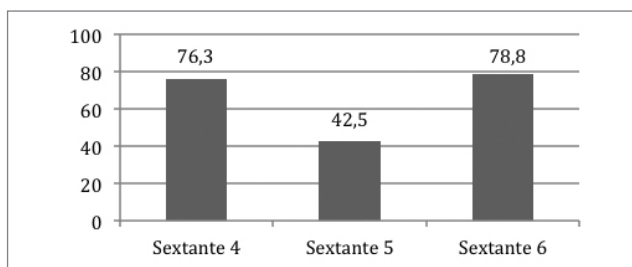


Figura 17. Área radiolúcida en maxilar de un paciente VIH+



Valores expresados en porcentajes (presencia de áreas) del total de radiografías.

Figura 18. Distribución áreas radiolúcidas en maxilar según sector.



Valores expresados en porcentajes (presencia de áreas) del total de radiografías.

Figura 19. Distribución áreas radiolúcidas en mandíbula según sector.

En cuanto a las formas registradas, para el maxilar, la más predominante fue la redondeada, seguida de la elíptica y la atrebolada (Fig. 20). Además, los límites eran difusos en su mayoría (62.7%).

Para la mandíbula, las formas más predominantes fueron la redondeada y elíptica (Fig.21). Los límites eran difusos en su mayoría (62.6%).

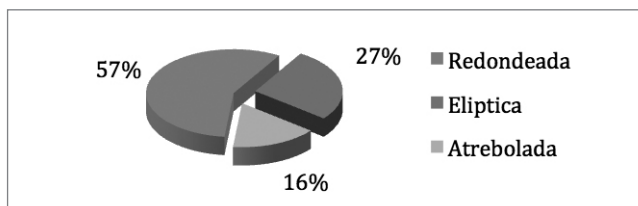


Figura 20. Distribución áreas radiolúcidas en maxilar según forma

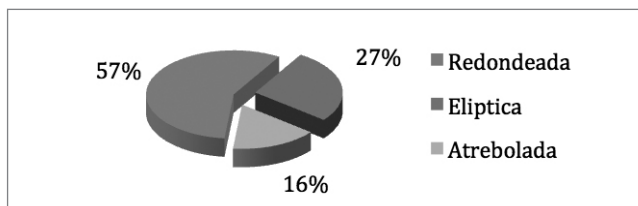


Figura 21. Distribución áreas radiolúcidas en mandíbula según forma

En las siguientes imágenes se muestran ejemplos de áreas radiolúcidas redondeadas y elípticas (Fig.22), y una atrebolada (Fig.23).

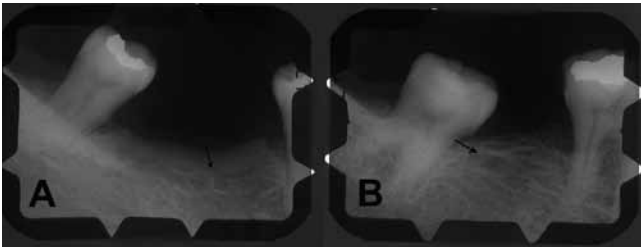


Figura 22. Áreas radiolúcidas en pacientes VIH+, radiografía periapical. A. Áreas radiolúcidas de tipo redondeadas, B. Áreas radiolúcidas de tipo elípticas o alargadas



Figura 22. Área radiolúcida atrebolada en paciente VIH+

Cortical seno maxilar

Un 34% de las radiografías presentaban una cortical disminuida (grosor) en el lado derecho y un 26% en el lado izquierdo. Algunos casos no pudieron ser evaluados por distintos motivos. No se registró ausencia de la cortical.

Cortical alveolar

Un 78% de las radiografías evaluadas presentaban corticales alveolares difusas en el maxilar y la mandíbula. No se observó ausencia de las corticales.

Patrón trabecular (Índice de Lindh, modificado por Jonasson)

El patrón trabecular heterogéneo fue el más prevalente (55%), seguido del patrón denso (25%), mientras que el patrón espaciado fue detectado en un bajo porcentaje de la muestra (16.2%). Un 3.8% de las radiografías fueron descartadas por no presentar suficiente tejido óseo para su evaluación.

Discusión

Chile es un país que ha sido incluido como uno de los modelos entre los países de alto desarrollo humano por sus efectivas políticas de salud respecto al VIH, con cobertura

del 100% para las terapias antirretrovíricas y un seguimiento importante de las respuestas al tratamiento³⁵.

Abundantes publicaciones, nacionales y extranjeras, han estudiado los efectos de la terapia en la Cohorte Chilena, pero sólo una de ellas hace mención sobre prevalencia de osteopenia y osteoporosis (Pérez y Ceballos, 2014)¹⁶.

Es importante destacar que la revisión bibliográfica no arrojó resultados sobre la presencia de alteraciones óseas en el territorio maxilofacial de pacientes VIH+, que fueran detectables radiográficamente. Un sólo artículo publicado posterior al diseño de este estudio y realizado en la Universidad de Sao Paulo por Caputo y cols. (2013)²³ ha podido servir para comparar algunos resultados.

La muestra de nuestra investigación se corresponde en cuanto a edad y sexo con la población infectada por el virus en nuestro país, la cual está compuesta mayoritariamente por hombres con edades entre los 20 y 49 años³⁶.

Específicamente, el 70% de la muestra panorámica y el 81% de la muestra retroalveolar corresponden a hombres, con una edad media de 42 ± 9 años promedio para ambos sexos y ambas muestras radiográficas.

Estas características significan una primera gran diferencia con el estudio de Caputo y cols (2013), los cuales estudiaron un grupo compuesto exclusivamente por mujeres en climaterio y postmenopáusicas.

En nuestro estudio, se detectó una gran prevalencia de áreas radiolúcidas no relacionadas a procesos patológicos específicos en ambas muestras radiográficas, distribuidas de forma homogénea en casi todos los sectores tanto del maxilar como la mandíbula, salvo en los sectores anteriores (sextantes 2 y 5) que presentaron una baja prevalencia.

Estas áreas radiolúcidas pueden ser vistas con mayor facilidad en la radiografía panorámica y en los sectores medio a posterior de la mandíbula, en donde suelen ser de mayor tamaño y más definidas. Además se pueden detectar este tipo de hallazgos en el cuello y cabeza de los cóndilos, así como también en el hueso hioides, sustentando la teoría de una enfermedad metabólica ósea subyacente, por presentarse en diferentes huesos y sectores.

Esta presencia de áreas radiolúcidas ha sido reportada en otras enfermedades metabólicas óseas, como la osteodistrofia renal en el estudio de Salvatierra (2006)³⁷.

La cortical del seno maxilar, si bien estaba presente en el 100% de los casos examinados, se encontraba disminuida en su grosor en un porcentaje variable entre el 26 y 44%, dependiendo de la radiografía y lado evaluado. La radiodensidad no se vio afectada, observándose corticales marcadas, pero delgadas.

La cortical del canal mandibular se vio afectada sobre el 50% de los casos, observándose difusa en gran parte de su trayecto, a tal punto que dificultaba su identificación. En un sólo caso se observó ausencia total de la cortical.

Las corticales alveolares, evaluadas en forma generalizada, también se vieron mayormente difusas. En ningún caso se observó ausencia general de las corticales, sólo en algunas piezas de forma aislada.

La evidencia señala que la pérdida total de las estructuras corticales es un fenómeno más propio de enfermedades metabólicas óseas agresivas, observándose por ejemplo en casos graves de hiperparatiroidismo y en mayor medida en la osteodistrofia renal. En cambio para la osteoporosis la característica usual es el adelgazamiento de las corticales, que en ocasiones se ven difusas, pero mantienen su visualización²⁰.

La evaluación cualitativa de la cortical basal mandibular (MCI) reveló la presencia de reabsorción leve a moderada (C2) en 15 radiografías y de reabsorción severa (C3) en uno de los casos, que sumados corresponden al 62% de los exámenes radiográficos evaluados.

Este parámetro (C2-C3) ha sido fuertemente asociado con la pérdida general de densidad ósea esquelética, y el porcentaje de nuestros resultados se asemeja considerablemente a las tasas de prevalencia de baja DMO reportadas en pacientes VIH+, específicamente un 67% en el metaanálisis de Brown y Qaqish (2006)¹¹, y un 63% para la muestra de la cohorte PUC (Pérez y Ceballos, 2014)¹⁶.

La medición del ancho cortical mandibular (MCW) arrojó resultados bastante llamativos, puesto que el 70% de la muestra analizada presentó valores menores a los 4 mm, que es el valor de corte propuesto para detectar baja densidad mineral ósea, de hecho una cantidad considerable de pacientes (n=13) presentaron valores asociados con riesgo de osteoporosis.

Tanto los resultados del MCI como los del MCW resultan aún más inquietantes al considerar la edad y sexo de los pacientes evaluados. El establecimiento de una reabsorción cortical mandibular, que en estados avanzados significa el adelgazamiento de la cortical, ha sido estudiado principalmente en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores a los 60 años, siendo muy difícil observar estos hallazgos en hombres jóvenes^{22,31}.

En el estudio de Caputo y cols. (2013), encontraron una mayor reabsorción mandibular en las mujeres infectadas por el VIH, especialmente en las postmenopáusicas, que registraron una media para el ancho cortical mandibular de 3.36 ± 0.6 mm, algo superior a la media femenina de nuestro estudio (3.27 ± 0.5 mm).

Finalizando con la interpretación de los resultados, el patrón trabecular espaciado, que ha sido relacionado con riesgo de osteoporosis y de fractura, fue registrado en un 16% de la muestra retroalveolar. Además, el patrón trabecular más prevalente no fue el denso como es de esperar en pacientes jóvenes, sino el heterogéneo (55%), por lo cual gran parte de estos pacientes podrían eventualmente entrar en el grupo de riesgo en unos pocos años, considerando la mayor actividad de reabsorción ósea en estos pacientes.

Con el análisis de nuestros resultados, hemos alcanzado el objetivo de nuestro estudio, aportando evidencia de que existen alteraciones en el patrón óseo de los maxilares en pacientes infectados por el VIH y que han recibido TARV.

Esto no significa que hayamos detectado presencia de osteopenia y osteoporosis, que son diagnósticos realizados mediante densitometría ósea, sino que hemos detectado signos radiográficos claros y objetivos que indican la presencia de una alteración en el metabolismo óseo y que han sido relacionados con un mayor riesgo de osteoporosis en sitios como la cadera y la columna lumbar.

Es importante que el resultado de nuestro estudio sea comunicado a la colectividad médica y odontológica de nuestro país y el mundo, por la importancia que puede significar en la detección temprana de la patología ósea observada en los pacientes infectados por el VIH y que están bajo TARV.

El profesional odontólogo es parte fundamental del equipo multidisciplinario que atiende a las personas con el virus y en base a esto el MINSAL ha dispuesto en sus recomendaciones la importancia de que los odontólogos comuniquen oportunamente al equipo médico tratante de VIH cualquier hallazgo en el territorio buco maxilofacial que pueda significar un cambio en la salud general del paciente³⁸.

Es muy importante que a partir de este estudio, se realicen investigaciones para establecer una asociación clara y no potencial entre los diferentes signos radiográficos evaluados y la densitometría ósea de los principales sitios afectados por fractura en la población VIH+, así como se ha realizado en la población adulta afectada por osteoporosis primaria.

El examen densitométrico es costoso, por lo cual se ha generado el debate sobre a qué pacientes VIH+ se debe aplicar. En la publicación de McComsey y cols. (2010) recomiendan la realización de DXA para todas las mujeres postmenopáusicas y para todos los hombres mayores a 50 años. Esta recomendación es un poco más agresiva a las propuestas por la IDSA (Infectious Diseases Society of America), que sugieren una DXA para pacientes VIH+

mayores a 50 años con factores de riesgo adicionales para osteopenia y osteoporosis. Sin embargo, estos factores de riesgo adicionales son tan prevalentes, que cualquier paciente VIH+ podría calificar. Además, si los resultados de la prueba no garantizan el tratamiento, la prueba debe repetirse cada 2-5 años dependiendo de la proximidad a los umbrales de la terapia¹⁷.

La realidad es que pacientes menores a los 50 años ya están siendo diagnosticados con osteoporosis en los estudios de prevalencia, por lo cual gran parte de la población infectada, sobre todo en los países con una población joven como la nuestra, estarían quedando fuera de las políticas diagnósticas.

Es aquí donde el profesional odontólogo podría jugar un rol importante en detectar los cambios óseos de forma temprana, para así alertar al médico tratante y al mismo paciente de la necesidad de fortalecer los factores beneficiosos como el ejercicio y de tratar o dejar aquellos que son perjudiciales. Además se podría sugerir un examen densitométrico en aquellos que tengan signos relacionados con riesgo de osteoporosis, como la reabsorción agresiva de la cortical mandibular.

Hay otro fenómeno importante a considerar, que es el tratamiento de la osteoporosis en los pacientes VIH+. Al igual que en la población general, los bifosfonatos son considerados la primera línea de tratamiento, de los cuales el alendronato y el ácido zoledrónico han sido los más estudiados^{6,7,17}.

Los riesgos de una supresión prolongada del recambio óseo, incluyendo la fractura femoral atípica y la osteonecrosis de los maxilares, no han sido determinados en la población infectada por el VIH. La incidencia de necrosis avascular de cadera en pacientes VIH+ es aproximadamente 100 veces mayor al de la población general y no está asociada con ningún fármaco antirretroviral en particular⁶, además su patogénesis podría colaborar al desarrollo de osteonecrosis de los maxilares.

Existen reportes de osteonecrosis de los maxilares en pacientes VIH+ no asociadas a bifosfonatos^{39,40}, por lo cual

en conjunto al riesgo observado en cadera, elevan aún más la importancia de detectar la pérdida de DMO de forma temprana en estos pacientes. De esta manera evitaríamos la terapia con bifosfonatos y su riesgo adicional.

Además de los posibles beneficios relacionados con la medicina, nuestro estudio aporta evidencia importante para la odontología en general y sus distintas especialidades, en especial para aquellas que trabajan directamente en los huesos maxilares.

Waldman y Cannella (2011), académicos del departamento de odontología general en la Universidad de Stony Brook en Nueva York, publicaron un artículo donde hacían énfasis en la necesidad de hacer cambios en los servicios dentales, de acuerdo a la realidad de que los individuos con VIH/SIDA estaban viviendo más años. Esta realidad ha significado un cambio en las prestaciones dadas, pasando de los cuidados paliativos para un periodo limitado de tiempo a tratamientos de reparación y reemplazo a largo plazo⁴¹.

De acuerdo a lo anterior, es importante que las distintas disciplinas odontológicas estudien como este fenómeno metabólico óseo exacerbado puede afectar el proceso de indicación, ejecución y pronóstico de los tratamientos dentales y maxilofaciales en los pacientes VIH+ bajo terapia antirretroviral.

Conclusiones

Existen signos radiográficos que evidencian un cambio en el patrón óseo de los maxilares en pacientes infectados por VIH y que se encuentran recibiendo terapia antirretroviral.

Estos signos radiográficos, en conjunto, indican la presencia de una enfermedad metabólica ósea subyacente en la gran mayoría de los casos, con lo cual el odontólogo tratante podría detectar primariamente alteraciones óseas esqueléticas y comunicarlas al equipo médico especialista.

Recomendamos estudios comparativos con densitometría ósea para establecer una relación concreta entre los signos radiográficos maxilares encontrados y la disminución de la DMO reportada en los pacientes VIH+ bajo TARV.

Referencias Bibliográficas

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008 Jul 26; 372(9635): 293-9.
2. Harrison KM, Song R, Zhang X. Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jan; 53(1): 124-30
3. May M, Gompels M, Delpech V, Porter K, Post F, Johnson M, et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ*. 2011 Oct 11; 343: d6016.
4. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, Cohen MH, Currier J, Deeks SG, et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Jul 1; 60(1): S1-18.
5. Hoffmann C, Rockstroh JK, editors. HIV 2012/2013. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2012.
6. Brown TT, Yin MT. HIV and Osteoporosis. In: *Osteoporosis*. 4th ed. San Diego: Elsevier; 2013. p. 1305-21.
7. Warringer AH, Mugavero M, Overton ET. Bone alterations associated with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014 Sep; 11(3):233-40
8. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep; 93(9): 3499-504.
9. Gedmintas L, Wright EA, Losina E, Katz JN, Solomon DH. Comparative risk of fracture in men and women with HIV. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb; 99(2): 486-90.
10. Peters BS, Perry M, Wierzbicki AS, Wolber LE, Blake GM, Patel N, et al. A cross-sectional randomized study of fracture risk in people with HIV infection in the probono 1 study. *PLoS One*. 2013 Oct 29; 8(10): e78048.
11. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006 Nov 14; 20(17): 2165-74.
12. Short CE, Shaw SG, Fisher MJ, et al. Prevalence of and risk factors for osteoporosis and fracture among a male HIV-infected population in the UK. *Int J STD AIDS*. 2014; 25:113-21.
13. Pinto Neto LF, Ragi-Eis S, Vieira NF, et al. Low bone mass prevalence, therapy type, and clinical risk factors in an HIV-infected Brazilian population. *J Clin Densitom*. 2011; 14:434-9.
14. Kim HS, Chin BS, Shin HS. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in Korean HIV-infected patients: impact of abacavir and zidovudine. *J Korean Med Sci*. 2013; 28:827-32.
15. Aydin OA, Karaosmanoglu HK, Karahasanoglu R, et al. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17:707-11.
16. Pérez C, Ceballos ME. High frequency of hypovitaminosis D and low bone mineral density in a sample of HIV-infected men in Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2014 Feb; 31(1):44-6.
17. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15; 51(8): 937-46.
18. Gutiérrez F, Masía M. The Role of HIV and Antiretroviral Therapy in Bone Disease. *AIDS Rev*. 2011 Apr-Jun; 13(2): 109-18.
19. Ministerio de Salud. Fármacos antirretrovirales con registro sanitario en Chile 2010 y disponibles en Sistema Público de Salud Santiago: Minsal; 2010.
20. White SC, Pharoah MJ. Systemic Diseases Manifested in the Jaws. In: *Oral Radiology: Principles and Interpretation*. 6th ed. Missouri: Mosby; 2009. p. 454-72.
21. Friedlander AH, Norman KH. Panoramic Radiographic Detection of Systemic Disease. In: Farman AG, editor. *Panoramic Radiology*. New York: Springer; 2007. p. 167-82.
22. Taguchi A. Panoramic radiographs for identifying individuals with undetected osteoporosis. *Jpn Dent Sci Rev*. 2009 Sep; 45(2): 109-20.
23. Caputo BV, Traversa-Caputo GC, Costa C, Giovani EM. Evaluation of bone alterations in the jaws of HIV-infected menopausal women. *Braz Oral Res*. 2013 May-Jun; 27(3): 231-7.
24. Triqueiro M, Tedeschi-Oliveira SV, Melani RF, Ortega KL. An assessment of adverse effects of antiretroviral therapy on the development of HIV positive children by observation of dental mineralization chronology. *J Oral Pathol Med*. 2010 Jan; 39(1): 35-40.
25. Holderbaum RM, Veeck EB, Oliveira HW, Silva CL, Fernandes A. Comparison among dental, skeletal and chronological development in HIV-positive children: a radiographic study. *Braz Oral Res*. 2005 Jul-Sep; 19(3): 209-15.
26. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Luliano-Burns S, Miriams M, Price RJ, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*. 2010 May 15; 375(9727): 1729-36.
27. López-López J, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Ayuso-Montero R, Gómez-Vaquero C. Early diagnosis of osteoporosis by means of orthopantomograms and oral x-rays: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Nov 1; 16(7): e905-13.
28. Dagistan S, Bilge OM. Comparison of antegonial index, mental index, panoramic mandibular index and mandibular cortical index values in the panoramic radiographs of normal males and male patients with osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2010 Jul; 39(5): 290-4.
29. Morimoto Y, Tanaka T, Yamamoto N, Kodama M, Seta Y, Habu M, et al. *New Trends and Advances in Oral and Maxillofacial Imaging*. *Curr Med Imaging Rev*. 2009; 5(4): 226-37.
30. Damlakis J, Vlasidis K. Have panoramic indices the power to identify women with low BMD at the axial skeleton? *Phys Med*. 2011 Jan; 27(1): 39-43.
31. Ferreira LA, de Souza-Figueiredo PT, Ramos Barra F, Santos de Melo N, de Paula AP. Relationships between mandibular cortical indexes, bone mineral density, and osteoporotic fractures in Brazilian men over 60 years old. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Nov; 112(5): 648-56.
32. Jonasson G. Bone mass and trabecular pattern in the mandible as an indicator of skeletal osteopenia: a 10-year follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 108: 284-291.
33. Jonasson G, Alstad T, Vahedi F, Bosaeus I, Lissner L, Hakeberg M. Trabecular pattern in the mandible as bone fracture predictor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 108: e42-51.
34. Jonasson G, Sundh V, Ahlqvist M, Hakeberg M, Björkelund C, Lissner L. A prospective study of mandibular trabecular bone to predict fracture incidence in women: a low-cost screening tool in the dental clinic. *Bone*. 2011 Oct; 49(4): 873-9.
35. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile clasificado como país de alto desarrollo humano: En materia de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con VIH. [Online]; 2008 Dic [cited 2012 Oct 20. Available from: <http://www.med.uchile.cl/2008/diciembre/1416-chile-clasificado-como-pais-de-alto-desarrollo-humano.html>].
36. Ministerio de Salud. Informe nacional: Evolución VIH SIDA, Chile 1984-2011 Santiago: Minsal, Depto. de Epidemiología; 2012 Ago.
37. Salvatierra Tapia BP. Comparación del estado periodontal y patrón óseo alveolar y maxilar en pacientes dializados versus pacientes transplantados renales sometidos a tratamiento periodontal en el S.E.O del Hospital Barros Luco Trudeau. [Trabajo de investigación requisito para optar al Título de Cirujano Dentista]. Santiago: Facultad de Odontología, Universidad de Chile; 2006.
38. Ministerio de Salud. Informe nacional: Evolución VIH SIDA, Chile 1984-2011 Santiago: Minsal, Depto. de Epidemiología; 2012 Ago.
39. Woodmansey KF, White RK, He J. Osteonecrosis related to intraosseous anesthesia: report of a case. *J Endod*. 2009 Feb; 35(2): 288-91.
40. Khullar SM, Tvedt D, Chapman K, Herlofson BB. Sixty cases of extreme osteonecrosis and osteomyelitis of the mandible and maxilla in a West African population. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Aug; 41(8): 978-85.
41. Waldman HB, Cannella D. A wake-up call: people with HIV and AIDS live longer. *N Y State Dent J*. 2011 Mar; 77(2): 33-5.