

La osteonecrosis de los huesos maxilares asociada al tratamiento con bifosfonatos intravenosos en pacientes oncológicos.

Autora: Alejandra Outeiriño Fernández

Tesis doctoral UDC / 2017

Directores:

Javier Muñiz García

José Luis López-Cedrún Cembranos

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS	7
ÍNDICE DE TABLAS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	11
RESUMEN	13
RESUMO.....	15
ABSTRACT	17
1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	19
2. INTRODUCCIÓN	23
2.1. Osteonecrosis.....	25
2.1.1. Definición.....	25
2.1.2. Condiciones asociadas a la osteonecrosis maxilar.....	26
2.2. Bifosfonatos	35
2.2.1. Definición	35
2.2.2. Estructura química y clasificación.....	35
2.2.3. Mecanismo de acción	36
2.2.4. Farmacocinética.....	37
2.2.5. Efectos adversos	38
2.2.6. Indicaciones en el contexto del paciente oncológico	40
2.3. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos.....	44
2.3.1. Definición	44
2.3.2. Incidencia.....	45
2.3.3. Fisiopatología	46
2.3.4. Estadios clínicos	48
2.3.5. Diagnóstico diferencial.....	51
2.3.6. Factores de riesgo	51

2.3.7. Diagnóstico	55
2.3.8. Tratamiento.....	58
2.3.9. Prevención	64
3. JUSTIFICACIÓN	69
4. OBJETIVOS	73
4.1. Objetivos principales	75
4.2. Objetivos secundarios	75
5. MATERIAL Y MÉTODOS	77
5.1. Diseño del estudio.....	79
5.2. Ámbito de estudio	79
5.3. Período del estudio	80
5.4. Selección de participantes	80
5.4.1. Pacientes incluidos en el estudio	80
5.4.2. Definición de la cohorte	81
5.5. Condiciones de interés y otras variables.....	81
5.6. Seguimiento	83
5.7. Consideraciones sobre el tamaño muestral	83
5.8. Plan de análisis	83
5.9. Aspectos éticos y legales	84
6. RESULTADOS	87
6.1. Características generales de los pacientes incluidos.....	89
6.2. Análisis de la incidencia de OMB	93
6.3. Factores asociados a la aparición de OMB.....	95
6.4. Análisis de supervivencia específica.....	101
6.5. Análisis descriptivo de las lesiones de OMB	105
7. DISCUSIÓN	109
8. CONCLUSIONES.....	123

BIBLIOGRAFÍA	127
ANEXOS	155
Anexo I: Documento de consentimiento para la participación en un estudio de investigación.	157
Anexo II: Hoja de información al paciente.....	169
Anexo III: Cuaderno para la recogida de datos.....	181
Anexo IV: Escala de comorbilidad de Charlson.	197
Anexo V: Clasificación del estudio por la AEMPS.....	199
Anexo VI: Aprobación del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia.....	201
Anexo VII: Aceptación por parte de la Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña para la realización del estudio.	203

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

AAOMS	Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales
ASBMR	Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral
BFs	Bifosfonatos
CBTC	Tomografía computarizada de haz cónico
CCRM	Carcinoma de células renales metastásico
CHUAC	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
CP	Cáncer de próstata
CPRC	Cáncer de próstata resistente a la castración
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CTXs	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I en suero
GIST	Tumor del estroma gastrointestinal
MM	Mieloma múltiple
MRONJ	Medicamentos relacionados con osteonecrosis mandibular
OMB	Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPG	Ortopantomografía
ORN	Osteorradionecrosis
PET	Tomografía por emisión de positrones
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PRP	Plasma rico en plaquetas

PRFC	Plasma rico en factores de crecimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
SECOM	Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial
SERGAS	Servicio Galego de Saude
SNP	Polimorfismos de nucleótido simple
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
VEGF	Factor de crecimiento endotelial
TC	Tomografía axial computarizada

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Causas de osteonecrosis.	25
Tabla 2: Tipo de bifosfonatos	36
Tabla 3: Problemas de seguridad asociados a ácido zoledrónico.....	39
Tabla 4: BFs comercializados en nuestro país, tipo de presentación y nombre comercial.....	40
Tabla 5: Estadios clínicos propuestos por la AAOMS y tratamiento recomendado.	50
Tabla 6: Características generales de la muestra	90
Tabla 7: Tratamiento con bifosfonatos	92
Tabla 8: Tratamientos asociados.	93
Tabla 9: Incidencia acumulada.....	93
Tabla 10: Tasas de incidencia.....	95
Tabla 11: Características generales de la muestra.	96
Tabla 12: Patología oncológica de base en los pacientes estudiados y en función del desarrollo o no de OMB	97
Tabla 13: Tratamiento con bifosfonatos	98
Tabla 14: Tratamientos asociados.	99
Tabla 15: Variables asociadas a la presencia o no de OMB	100
Tabla 16: Modelo de regresión logística múltiple para predecir OMB según variables sociodemográficas, de comorbilidad y tratamiento	101
Tabla 17: Análisis de regresión univariante siguiendo metodología de riesgos competitivos	103
Tabla 18: Análisis de regresión multivariante siguiendo metodología de riesgos competitivos, ajustando por variables sociodemográficas, de comorbilidad y tratamiento.	104
Tabla 19: Análisis de regresión multivariante siguiendo metodología de riesgos competitivos, ajustando por variables sociodemográficas, de comorbilidad y tiempo de tratamiento con antiangiogénicos.	105
Tabla 20: Características de las lesiones de OMB.....	105
Tabla 21: Tratamiento recibido para las lesiones de OMB.....	107
Tabla 22: Evolución de las lesiones de OMB.	108

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Municipios pertenecientes al área sanitaria de la Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña	80
Figura 2: Servicio prescriptor.....	91
Figura 3: Patología oncológica de base	91
Figura 4: Incidencia acumulada de OMB mediante análisis de riesgos competitivos	94
Figura 5: Tasas de incidencia.....	95
Figura 6: Localización de las lesiones de OMB.....	106
Figura 7: Estadios clínicos en el momento del diagnóstico	106

RESUMEN

La osteonecrosis de los maxilares es un serio efecto adverso asociado a la terapia con bifosfonatos (BFs), especialmente en pacientes con patología tumoral de base, cobrando importancia por la alta morbilidad asociada a este tipo de lesiones.

Con el objetivo principal de estimar su incidencia en pacientes oncológicos y secundariamente identificar los factores de riesgo que influyen en su desarrollo, se realizó un estudio observacional de cohorte histórica. En dicho estudio fueron incluidos un total de 206 pacientes que iniciaron o se encontraban en tratamiento con BFs entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014.

La cohorte estudiada, presentó una distribución por sexo de 158 mujeres y 48 hombres, con una media de edad en torno a los 61 años. De ellos el 63,1% tenían como diagnóstico cáncer de mama, 21,5% mieloma múltiple (MM), cáncer de próstata 7,8%, pulmón 1,5 %, y el porcentaje restante otro tipo de tumores. De los 206 pacientes incluidos, 17 (8,3%) desarrollaron un total de 21 lesiones de osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos (OMB), durante el período de estudio. En la estimación de la incidencia mediante la metodología de riesgos competitivos, se encontró que el riesgo de desarrollar OMB al año de tratamiento fue de 0,48% aumentando a 2,54 % a los dos años y al 10 % a los cinco años. Las tasas de incidencia para la población de referencia fueron de 0,68 por cada 100.000 personas/año. Las únicas variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de OMB fueron el tiempo de tratamiento con quimioterapia concomitante y el tiempo de tratamiento con fármacos antiangiogénicos y exclusivamente este último cuando se considera el riesgo competitivo de muerte.

Debido a la frecuencia de aparición de la OMB comprobada en este estudio, que objetiva que no se trata de una rareza y a que constituye una seria complicación asociada al tratamiento con BFs con repercusiones negativas sobre la calidad de vida y supervivencia de los pacientes oncológicos, son deseables intervenciones preventivas que eviten su aparición.

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares é un serio efecto adverso asociado á terapia con bifosfonatos (BFs), especialmente en pacientes con patoloxía tumoral de base, gañando importancia pola alta morbilidad asociada a este tipo de lesións.

Co obxectivo principal de estimar a súa incidencia en pacientes oncolóxicos e secundariamente identificar os factores de risco que inflúen no seu desenvolvemento, realizouse un estudio observacional de cohorte histórica. Neste estudo foron incluídos un total de 206 pacientes que iniciaron ou se atopaban en tratamento con BFs entre o 1 de xaneiro de 2010 y el 31 de decembro de 2014.

A cohorte estudada, presentou unha distribución por sexo de 158 mulleres y 48 homes, cunha media de idade en torno a los 61 anos. Deles, o 63,1% tiñan como diagnóstico cancro de mama, 21,5% mieloma múltiple (MM), cancro de próstata 7,8%, pulmón 1,5 %, e a porcentaxe restante outro tipo de tumores. Dos 206 pacientes incluídos, 17 (8,3%) desenvolveron un total de 21 lesións de osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos (OMB), durante o período de estudo. Na estimación da incidencia mediante a metodoloxía de riscos competitivos, atopouse que o risco de desenvolver OMB ó ano de tratamento foi do 0,48% aumentando a 2,54 % aos dous años e o 10 % aos cinco años. A tasa de incidencia para a poboación de referencia foi de 0,68 por cada 100.000 personas/año. As únicas variables que mostraron asociación estadísticamente significativa co desenvolvemento de OMB foron o tempo de tratamento con quimioterapia concomitante e o tempo de tratamento con fármacos antiangiogénicos, e exclusivamente este último cando se considera o risco competitivo de morte.

Debido á frecuencia de aparición da OMB comprobada neste estudo, que obxectiva que non se trata dunha rareza e a que constitue unha seria complicación asociada ó tratamento con BFs con repercusións negativas sobre a calidade de vida e supervivencia dos pacientes oncolóxicos, son desexables intervencións preventivas que eviten a súa aparición.

ABSTRACT

The osteonecrosis of the jaws is a serious adverse effect associated with bisphosphonate therapy (BFs), especially in patients with tumor pathology, gaining importance by the high morbidity associated with this type of injury.

With the main objective of estimating its incidence in cancer patients and secondarily to identify the risk factors influencing its development, an observational historical cohort study was initiated. The study included a total of 206 patients who began or were in treatment with BFs between 1 January 2010 and 31 December 2014.

The cohort studied, presented a distribution by gender of 158 women and 48 men, with an average age of 61 years. 63.1% of them were diagnosed with breast cancer, 21.5% Multiple Myeloma (MM), 7.8% of prostate cancer, lung 1.5%, and the percentage remaining, of other tumors. Of the 206 patients included, 17 (8.3%) developed a total of 21 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) lesions, during the study period. The cumulative incidence estimation in the presence of competing risks, found that the risk of developing BRONJ after one year of treatment was 0.48%, increasing to 2.54% at two years and 10% at five years. The incidence rates for the reference population were of 0.68 per 100,000 people per year. The only variables that showed a statistically significant association with the development of BRONJ were the periods of treatment with concomitant chemotherapy and the periods of treatment with antiangiogenic drugs and exclusively the latter when considering competing risk of death.

Due to the frequency of occurrence of BRONJ found in this study, it objectively finds that it is not a rarity and in fact constitutes a serious complication associated to treatment with BFs with a negative impact on the quality of life and survival of cancer patients, therefore being necessary preventive interventions that minimize its occurrence.

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

En el año 2003 Marx⁽¹⁾ publica una serie de casos sobre un nuevo tipo de osteonecrosis caracterizada por su tórpida evolución y alta resistencia al tratamiento. Su aparición fue descrita como un efecto adverso asociado al uso terapéutico de fármacos pertenecientes al grupo de los bifosfonatos (BFs).

Estos compuestos químicos son conocidos desde mediados del siglo XIX, y eran utilizados a nivel industrial por sus propiedades para inhibir la precipitación de carbonato cálcico. Sus características biológicas, como inhibidores de la resorción ósea, fueron descritas posteriormente por Fleisch y col. en 1969 ⁽²⁾.

En 1977 la Agencia Americana de Alimentos y Medicamentos, Food and Drug Administration (FDA) aprueba el uso de etidronato para el tratamiento de la enfermedad de Paget y posteriormente, en los años 90, con el desarrollo de los BFs nitrogenados, se extendió su empleo al tratamiento de otras patologías tales como la osteopenia/osteoporosis, la hipercalcemia de malignidad y en el campo de la oncología, asociados al tratamiento de mieloma múltiple (MM) o metástasis óseas de tumores sólidos⁽³⁾. Sin embargo, hasta el año 2003 no fueron descritos los primeros casos de osteonecrosis asociados al empleo de BFs (OMB)⁽¹⁾.

En esta primera serie de casos, la mayoría de los pacientes afectados estaban sometidos a tratamiento por motivos oncológicos. Con posterioridad otros autores informaron sobre lesiones asociadas a su empleo en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes que no presentaban patología tumoral de base⁽⁴⁻⁷⁾.

Desde esta primera publicación se ha incrementado notablemente el volumen de publicaciones focalizadas en esta entidad, con diferentes objetivos; entre ellos, determinar por qué se produce, qué factores de riesgo facilitan su desarrollo, describir la historia natural de la enfermedad y aportar pautas de tratamiento eficaces para su manejo.

En la actualidad su etiopatogenia no se conoce con claridad aunque se han elaborado diferentes hipótesis. En general es aceptado que su desarrollo no se debe a un único factor sino que es de origen multifactorial. Derivado de

este hecho, tampoco existe un tratamiento estandarizado y hasta el momento, la mejor opción terapéutica sigue siendo la prevención. Por este motivo, se han desarrollado diferentes protocolos y directrices para minimizar el riesgo de OMB en pacientes candidatos al tratamiento con BFs.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Osteonecrosis.

2.1.1. Definición.

La osteonecrosis es una entidad clínica poco frecuente. Es también conocida como necrosis avascular o aséptica, ya que se cree que está causada por una disminución del aporte sanguíneo o una inhibición de la osteoblastogénesis e incremento de la apoptosis de los osteocitos. Se produce como resultado del colapso de la arquitectura ósea, dando lugar a dolor articular, destrucción ósea y pérdida de función^(8,9).

La mayoría de los casos son secundarios a un trauma previo, aunque un porcentaje de casos no son de etiología traumática pero asocian una patología de base subyacente. Ha sido ligada a una amplia variedad de factores etiopatogénicos, tanto locales como sistémicos (Tabla 1). Su aparición se ha relacionado con una serie de factores tales como el uso de corticoesteroides, el consumo de alcohol, terapia inmunosupresora, enfermedades autoinmunes, hematológicas, neoplasias y trastornos metabólicos. Los pacientes que presentan esta enfermedad suelen tener más de un factor de riesgo, por lo que se ha especulado con la posibilidad de que su origen sea multifactorial⁽¹⁰⁾.

Tabla 1: Causas de osteonecrosis.

Hematológicas/oncológicas	Anatómicas	Metabólicas
Trasplante renal Anemia de células falciformes Talasemia Hemoglobinopatías Trastornos infiltrativos óseos Tromboflebitis Hipofibrinólisis Coagulación intravascular diseminada Hemofilia Leucemia linfoblástica aguda	Trauma Desplazamiento de la cabeza de la epífisis femoral Enfermedad de Legg-Calve- Perthes Dislocación congénita de cadera	Enfermedad de Gaucher Embolia grasa Pancreatitis Enfermedad de Fabry Embarazo Enfermedad hepática crónica Hipercolesterolemia Diabetes Hiperlipidemia Gota
Reumatológicas	Infecciosas	Iatrogénicas
Lupus eritematoso sistémico Síndrome antifosfolipídico Artritis reumatoide Arteritis necrotizante Síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos Enfermedad mixta del tejido conectivo	Osteomielitis Infección por VIH Meningococemia	Corticoesteroides Alcoholismo Tabaquismo Osteonecrosis disbárica BF Radioterapia Hipertermia profunda regional (en tratamiento oncológico).

Tomada de Powell y cols.⁽¹¹⁾

La ubicación más frecuente de osteonecrosis es la cabeza del fémur, pero puede ocurrir en cualquier localización esquelética^(9,10).

2.1.2. Condiciones asociadas a la osteonecrosis maxilar

Este fenómeno puede presentarse en diferentes localizaciones esqueléticas entre las que se encuentra la región maxilo-mandibular. A nivel oral, las principales condiciones asociadas con la osteonecrosis son las que a continuación se describen:

2.1.2.1. Radiación

La radioterapia es una de las opciones terapéuticas en el tratamiento de tumores malignos localizados a nivel de cabeza y cuello, ya bien sea en monoterapia o en combinación con cirugía y/o quimioterapia.

Una de las complicaciones tardías asociada a este tratamiento es la osteorradionecrosis (ORN). Es un proceso crónico y progresivo que se define por la exposición de hueso irradiado, necrótico, que no cicatriza en un período de tres a seis meses, en ausencia de tumor local. El tejido radiado se convierte en hipovascularizado, hipocelular e hipóxico, con pérdida de la función inmune. En estas condiciones, el hueso es más vulnerable a los gérmenes de la cavidad oral y susceptible a la infección, principalmente tras procedimientos odontológicos o traumáticos⁽¹²⁾.

Se estima que su incidencia se encuentra entre un 1-20% en función del tipo y dosis de radiación recibida. Entre los factores de riesgo para su desarrollo cabe destacar: dosis elevadas de radiación (por encima de 60 Gy), grado de infiltración del tumor en el hueso subyacente, trauma quirúrgico durante la radioterapia o período temprano post-radiación (el 50% de los casos están relacionados con exodoncias dentales), enfermedad periodontal, mala salud oral y el abuso de tabaco y/o alcohol. Con mayor frecuencia se localiza a nivel mandibular (hasta en un 90% de los casos), posiblemente debido a sus características anatómicas⁽¹³⁾.

El tiempo medio de la aparición de la ORN es de aproximadamente 18 meses y puede presentarse desde un mes a 14 años tras la radioterapia^(14,15).

La presentación clínica es variable, pudiendo iniciarse como una exposición de hueso necrótico asintomática, y en su evolución, puede cursar

con dolor, edema, supuración, fracturas patológicas, pérdida de sustancia ósea y en un elevado porcentaje de casos, asocia necrosis de tejidos blandos.

Una vez establecida la lesión, el tratamiento de primera elección consiste en medidas conservadoras, con el fin de evitar la progresión de la enfermedad: remoción del hueso necrótico, asociando antibioterapia por vía oral o intravenosa y colutorio antisépticos cuando sea posible. Cuando la opción conservadora fracasa, deberá valorarse el tratamiento quirúrgico, mediante resección radical con o sin reconstrucción^(15,16).

Los efectos beneficiosos del oxígeno hiperbárico para la prevención de la ORN postexodoncia y el tratamiento de las lesiones establecidas han sido discutidos en la literatura. De este modo, aunque hay autores que defienden su empleo, otros estudios no obtienen efectos positivos con su utilización⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

2.1.2.2. Infección

Existen distintas causas de origen infeccioso (vírico, bacteriano o fúngico) que pueden producir osteonecrosis, como a continuación se detallan.

Infecciones víricas

Se trata de una complicación poco frecuente, asociada a la infección por el virus del herpes zoster. Es más frecuente en pacientes que superan la sexta década de vida e inmunodeprimidos⁽²¹⁾.

Las manifestaciones clínicas a nivel oral se producen cuando se ven afectadas la segunda (maxilar) y tercera (mandibular) ramas del trigémino. Se caracteriza por la presencia de fiebre, prurito, hormigueo seguido por la erupción de vesículas a nivel cutáneo e intraoral y úlceras, localizados en el dermatoma afecto, sin traspasar la línea media. En las 4-6 semanas posteriores, los dientes pueden presentar movilidad, extrusión y finalmente producirse la pérdida espontánea de los mismos. A nivel óseo, se observa la pérdida de hueso alveolar, presencia de secuestros e incluso, fracturas patológicas⁽²²⁾.

Se han barajado diferentes hipótesis para explicar la fisiopatología de este proceso, entre las que se encuentran la vasculitis local, que provoca el

infarto de los vasos que acompañan al nervio trigémino; la infección generalizada de los nervios que suplen al periostio y periodonto del dermatoma afectado; la denervación ósea; la infección viral sistémica de odontoblastos provocando cambios degenerativos tisulares y necrosis y la presencia de procesos inflamatorios pulpares o periodontales o procedimientos quirúrgicos sobre la zona afectada que puedan favorecer la destrucción y necrosis ósea^(22,23).

En cuanto al tratamiento, la utilización de fármacos antivirales (aciclovir o valaciclovir) y analgésicos pueden mejorar los síntomas, así como el uso de colutorios de clorhexidina y aplicaciones tópicas de clortetraciclina, sobre las úlceras. Cuando existe secuestro óseo, debe ser eliminado quirúrgicamente.

Infecciones bacterianas

Entre las infecciones bacterianas que pueden producir osteonecrosis ósea a nivel oral se encuentran la enfermedad de NOMA, la tuberculosis y la sífilis^(24,25).

La primera de ellas, también conocida como estomatitis gangrenosa o cancrum oris, es una infección oportunista generalmente asociada a condiciones debilitantes como la malnutrición, deshidratación, enfermedades infecciosas (sarampión, malaria, tuberculosis, herpes simple), SIDA, leucemia y mala higiene oral. Comienza con ulceraciones a nivel gingival, que rápidamente progresa, provocando dolor, supuración, edema facial, cambio de coloración a nivel cutáneo (negro/azulado) y formación de úlceras cutáneas con pérdida de tejidos blandos. A nivel intraoral, da lugar a la formación de secuestróseos y pérdida de dientes. Como consecuencia, puede dar lugar a importantes secuelas tanto a nivel estético como funcional. La antibioterapia y el desbridamiento quirúrgico forman parte de las estrategias de tratamiento.

Aunque de forma excepcional, en la literatura han sido descrito casos de necrosis ósea asociados a tuberculosis oral y al goma sifilítico, lesión propia de la fase terciaria de la enfermedad. La periodontitis ulceronecrotizante en pacientes inmunocomprometidos, también puede provocar destrucción ósea y exposición del hueso necrosado⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Infecciones fúngicas

Entre las micosis profundas que pueden provocar osteonecrosis destacan la mucormicosis y la aspergilosis. Afectan principalmente a pacientes inmunocomprometidos y en el caso de la mucormicosis, también a diabéticos con mal control glucémico^(29,30).

El tratamiento incluye la secuestrectomía, el desbridamiento quirúrgico de los tejidos necrosados y fármacos antifúngicos por vía sistémica como la anfotericina B.

2.1.2.3. Toxicidad química directa

El consumo de cocaína por vía intranasal produce irritación directa por su acción cáustica y una severa vasoconstricción, pudiendo provocar isquemia de tejidos y necrosis, además de inmunosupresión, por sus efectos a nivel sistémico. Su abuso crónico puede conducir a la perforación del septo nasal, destrucción de cornetes, sinusitis y necrosis palatina. La aparición de comunicaciones oronasales es secundaria a la destrucción del hueso maxilar. El tratamiento incluye antibioterapia, desbridamiento y reconstrucción quirúrgica o protésica, mediante colocación de un obturador⁽³¹⁾.

Otras formas de osteomielitis química han sido descritas en relación a la exposición de contaminantes ambientales tales como el fósforo, plomo y fármacos que contienen mercurio, arsénico o bismuto⁽³²⁾.

2.1.2.4. Iatrogénicas

La utilización de materiales en la terapéutica endodóntica tales como el trióxido arsénico, paraformaldehidos y formocresol, hoy en desuso en nuestro medio, también han sido relacionada con estas lesiones. Se trata de compuestos, que pueden difundir a través del ápice dental o conductos laterales, provocando inicialmente una osteomielitis que puede progresar a necrosis. Su tratamiento consiste en secuestrectomía, amputación radicular y/o extracción dental⁽³³⁾.

Por otro lado, asociado a la cirugía ortognática y de modo muy infrecuente (menos de 1%), se han descrito casos de osteonecrosis. Estas lesiones de origen traumático son más frecuentes a nivel maxilar cuando se realiza la osteotomía Lefort I. Como factores de riesgo se han descrito el consumo de tabaco, alteraciones anatómicas y periodontitis⁽³⁴⁾.

2.1.2.5. Patología de base

Enfermedades tales como la osteopetrosis, displasia cemento-ósea o la enfermedad de Paget, pueden cursar con osteomielitis y necrosis ósea, principalmente tras la realización de exodoncias.

Tumores malignos que afectan a la cavidad oral tales como el carcinoma de células escamosas y linfomas (linfoma de célula T Natural Killer) y granulomatosis de Wegener también se han relacionado con este tipo de lesiones^(24,25).

2.1.2.6. Medicación sistémica

Corticoesteroides

El uso de corticoesteroides es la causa más frecuente de necrosis no traumática y la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. Su empleo tiene repercusiones a diferentes niveles, a menudo relacionados entre sí. Presenta efectos sobre la diferenciación de osteoblastos, la apoptosis de osteoblastos y osteoclastos, el metabolismo lipídico, las vías de coagulación y el metabolismo del calcio. Actúa además a nivel inmunológico y pueden influir en la transcripción de genes a distintos niveles. De este modo, pueden afectar a la homeostasis ósea e inmune, ya que muchos de los factores reguladores son comunes a ambos sistemas⁽¹¹⁾.

La osteonecrosis puede desarrollarse en 9-40% de los pacientes que reciben este tratamiento durante largos períodos, especialmente en cabeza femoral y puede aparecer incluso en ausencia de osteoporosis inducida por glucocorticoides⁽³⁵⁾. Por otro lado, se ha reconocido la corticoterapia prolongada como un factor de riesgo para el desarrollo de la OMB⁽³⁶⁾.

Medicamentos relacionados con osteonecrosis mandibular

En los últimos años han sido descritos casos de osteonecrosis no sólo asociada a BFs, sino también al empleo de otros fármacos antirresortivos y antiangiogénicos⁽³⁷⁻⁴¹⁾. Por este motivo, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) en su último documento de consenso⁽⁴²⁾, revisa el término de osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos (OMB), introduciendo el concepto de medicamentos relacionados con la osteonecrosis maxilar, conocido como MRONJ por sus siglas en inglés.

Antirresortivos

Bifosfonatos

Estos fármacos provocan supresión del recambio óseo por inhibición de la actividad osteoclástica, que a su vez, está íntimamente ligada a la actividad osteoblástica. Asociado a su uso terapéutico, se ha descrito la OMB. Dado que este efecto adverso es el objetivo de esta investigación, nos detendremos posteriormente en su descripción de forma más detallada (ver apartado 2.2) .

Denosumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) anti RANKL. Este fármaco presenta una gran afinidad y especificidad por el ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B (RANKL). De este modo, evita el acoplamiento del mismo con su receptor RANK, presente en la superficie de las células de estirpe osteoclástica. Como resultado, se produce una disminución de la resorción ósea, por la reducción del número y función de los osteoclastos, así como de su supervivencia. Aunque reduce rápidamente la tasa de remodelado óseo, su acción es reversible, y en general, los marcadores de resorción ósea recuperan los valores previos al tratamiento entre los nueve y doce meses posteriores a la administración de la última dosis⁽⁴³⁾.

Actualmente existen dos medicamentos autorizados en España con denosumab: Prolia® y Xgeva® (www.aemps.gob.es)⁽⁴⁴⁾. El primero de ellos está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres y varones con alto riesgo de fractura y para el tratamiento de pérdida ósea asociada al

tratamiento de privación androgénica en cáncer de próstata y a la terapia adyuvante con inhibidores de la aromatasa en el cáncer de mama. Xgeva® está indicado en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. La terapia con denosumab no está indicada para el tratamiento del mieloma múltiple.

En pacientes con cáncer el riesgo de desarrollar osteonecrosis se iguala a los pacientes en tratamiento con zoledronato⁽⁴³⁻⁴⁶⁾ y aunque mucho menos infrecuente, también se han descrito casos en pacientes cuya indicación era el tratamiento de la osteoporosis⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

Antiangiogénicos

La angiogénesis es el proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a expensas de un lecho vascular preexistente. En dicho proceso el factor de crecimiento endotelial (VEGF) juega un papel crucial, y en la mayoría de los tumores sólidos se encuentra sobre-expresado. Este mecanismo es esencial tanto para el crecimiento del tumor como para el desarrollo de metástasis a distancia⁽⁴⁹⁾. También es importante en la regulación de la función osteoclástica, promoción de la diferenciación de osteoclastos y su supervivencia⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Existen fármacos además que actúan sobre el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), también con un importante papel en la cicatrización de las heridas⁽⁵³⁾.

Es por ello que fármacos con actividad antiangiogénica han sido empleados en el tratamiento oncológico, tanto en monoterapia como asociado a esquemas quimioterápicos.

Entre otros medicamentos cabe destacar el bevacizumab y sunitinib. Pese a que la FDA sólo ha advertido del riesgo asociado a estos dos fármacos^(54,55), la AAOMS, en su último documento de consenso⁽⁴²⁾, pone de manifiesto su preocupación por el potencial riesgo de osteonecrosis asociado a fármacos con mecanismos de acción similares.

Bevacizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano contra el VEGF. Además de sus efectos antiangiogénicos, disminuye la presión intersticial tisular, aumenta la permeabilidad vascular, facilitando el suministro de agentes quimioterapéuticos, y provoca la apoptosis de las células endoteliales del tumor⁽⁵⁶⁾.

Comercializado bajo el nombre de Avastin®, ha sido aprobada su utilización en combinación con las terapias estándar, para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, carcinoma metastásico de colon o recto, cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico y cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario^(57,58).

Se ha estimado que la incidencia de OMB en pacientes con cáncer de mama avanzado en tratamiento con bevacizumab, sólo o en combinación con BFs, es de 0,2% y 0,9% respectivamente⁽⁴¹⁾.

Sunitinib

Sunitinib (Sutent®) es un agente neoplásico, inhibidor de múltiples receptores de la tirosina kinasa, entre los que se encuentran el VEGF y PDGF, del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosinkinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). Interrumpen las vías de señalización intracelular, que juegan un papel importante en la neoangiogénesis, el crecimiento tumoral y la progresión a metástasis del cáncer.

Está indicado en el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos, tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y carcinoma de células renales metastásico (CCRM)^(59,60).

Existen pocos casos de pacientes en tratamiento con sunitinib, que hayan desarrollado osteonecrosis por lo que su verdadera incidencia es desconocida^(37,61-63).

Otros fármacos

La talidomida es un fármaco con propiedades terapéuticas antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas. Su utilización en pacientes con cáncer se basa, en la disminución del TFN- α , que afecta a la angiogénesis al interferir en la expresión de las moléculas endoteliales ligadas en este proceso. Se ha utilizado tanto en neoplasias sólidas (cáncer renal, gliomas de alto grado y metástasis de cáncer de próstata y de melanoma), como en las hematológicas (leucemias, linfomas y mielodisplasias), aunque en la actualidad su principal indicación es en el MM⁽⁶⁴⁾.

La lenalidomida es un derivado sintético de la talidomida, con mayor potencia inmunomoduladora y con un perfil farmacológico más seguro. Ejerce su actividad terapéutica gracias a su acción inmunomoduladora, antiangiogénicas y citotóxicas directas sobre las células tumorales. Su empleo está autorizado en el tratamiento de MM y síndromes mielodisplásicos. candidatos a un trasplante^(65,66).

2.2. Bifosfonatos

2.2.1. Definición

Los bifosfonatos (BFs) constituyen un grupo de fármacos antirresortivos empleados en el tratamiento y prevención de diferentes patologías que afectan al metabolismo óseo. Entre ellas se encuentran la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la enfermedad ósea tras el trasplante de órganos, la osteogénesis imperfecta y la enfermedad de McCune-Albright. Además, en el contexto de la oncología, son utilizados en el tratamiento de la osteoporosis asociada al cáncer de mama, y la prevención y tratamiento de eventos asociados a metástasis óseas (dolor, hipercalcemia tumoral, fracturas patológicas y compresión radiculo-medular)⁽⁶⁷⁾.

2.2.2. Estructura química y clasificación.

Son compuestos sintéticos análogos estables de la molécula del pirofosfato endógeno. Presentan un doble grupo fosfónico, unido a una molécula de carbono central (P-C-P), que les permite unirse ávidamente a la hidroxiapatita de la superficie ósea y les confiere resistencia a la hidrólisis. A su vez, al carbono central se unen dos cadenas laterales (R_1 y R_2), responsables de las características en cuanto a potencia, duración de la acción o efectos adversos entre otros parámetros. De este modo, la cadena R_1 suele ser un grupo hidroxilo (-OH) que aumenta la capacidad del fármaco para unirse al calcio. La cadena R_2 es más variada y determina el potencial antirresortivo. Dependiendo de su estructura, permite agrupar a los BFs en dos grandes grupos, en función de la presencia o no de un grupo nitrogenado en su composición (Tabla 2):

- simples: no nitrogenados, tales como el etidronato, clodronato y tiludronato.
- aminobifosfonatos: contienen una amina primaria o terciaria en una cadena alquil (pamidronato, alendronato e ibandronato) o un grupo heterocíclico en el R_2 (risedronato y zoledronato). Dicho grupo nitrogenado les confiere una mayor potencia antirresortiva frente aquellos BFs que no lo contienen⁽⁶⁸⁾.

Tabla 2: Tipo de bifosfonatos

Bifosfonato		Administración	Potencia	
No nitrogenados		Etidronato	Oral	1
		Clodronato	Oral	10
		Tiludronato	Oral	50
Nitrogenados	Alkil-amino bifosfonatos	Alendronato	Oral	1000
		Ibandronato	Oral/IV	1000
		Pamidronato	IV	1000-5000
	Heterocíclicos	Risedronato	Oral	1000
		Zoledronato	IV	10000

IV: Intravenoso. Tomada de Cardona y cols⁽⁶⁹⁾.

Por tanto, cada BFs tiene un perfil distinto en cuanto a propiedades de unión mineral y acciones bioquímicas dentro de las células, características clave que contribuyen a las diferencias en la farmacología y sus efectos clínicos⁽⁷⁰⁾.

2.2.3. Mecanismo de acción

Estos fármacos regulan el metabolismo óseo, uniéndose los cristales de hidroxapatita de la matriz mineral del hueso, en los sitios de remodelación ósea activa. Evitan su rotura y disolución, inhiben la agregación de cristales y retardan la transformación las formas amorfo a cristalino de la hidroxapatita. Impiden además la formación de cristales de fosfato de calcio e inhiben la apoptosis de osteocitos y osteoblastos. Cuando empieza la resorción del hueso, es liberado y captado por los osteoclastos⁽⁷⁰⁾.

Su estructura química determina su mecanismo de acción, siendo determinante la presencia o ausencia de nitrógeno en su composición^(71,72).

De este modo, los BFs no nitrogenados son captados por los osteoclastos y se acumulan en su interior uniéndose a las moléculas de ATP, alterando la función celular y provocando su apoptosis. Afectan a la activación y diferenciación de las células precursoras de los osteoclastos en osteoblastos maduros alterando su capacidad de adherencia al hueso.

Los aminobifosfonatos, inhiben la farnesil pirofosfatasa sintasa y la vía intracelular del mavelonato, al que se asocia un posible efecto antiangiogénico y cuyo producto final es el colesterol. Además la presencia del nitrógeno, provoca que indirectamente se inhiba el proceso de geranil-geranilación de las proteínas y con ello la actividad osteoclástica.

Por otro lado, la presencia de diferentes radicales, determinarán además de su potencia sus efectos tales como su afinidad mineral, capacidad de unión a la hidroxiapatita y de inhibición de la farnesil-pirofosfato sintetasa^(69,71).

Los BFs por tanto, alteran el metabolismo óseo a nivel tisular, mediante la reducción el recambio y resorción ósea; celular, alterando el reclutamiento, adhesión, apoptosis y actividad de los osteoblastos; y molecular, ya que altera la función osteoclástica, por la interacción con sus receptores de superficie o enzimas intracelulares. Indirectamente favorece la formación de precursores de los osteoblastos, aumentando su número y diferenciación, lo que a su vez favorece la liberación de sustancias inhibitoras de los osteoclastos.

2.2.4. Farmacocinética

Debido a su elevada liposolubilidad, son absorbidos, almacenados y excretados por el organismo sin metabolizarse.

La absorción es realizada por difusión pasiva en el estómago y en el intestino. Una vez absorbidos, se dirigen principalmente hacia áreas de remodelación activa, actuando como potentes inhibidores de la resorción ósea. La ingesta de alimentos dificulta la absorción, especialmente el calcio, por lo que se recomienda su toma en ayunas, sólo con agua, media hora antes del desayuno. La vida media plasmática es de aproximadamente de una a dos horas, pero a nivel óseo, puede persistir durante años. En función de la vía de administración se estima que más del 50% de dosis intravenosa de BF está biodisponible para su incorporación a la matriz ósea frente a menos de un 1-2% del BF oral⁽⁷³⁾. En torno al 50-80% de BF disponible es captado por el hueso, aumentando este porcentaje en situaciones de alto remodelado óseo o de baja excreción renal. La proporción restante se excreta por la orina sin ser metabolizado⁽⁷⁴⁾.

2.2.5. Efectos adversos

Aunque en general los BFs son fármacos bien tolerados cuando se administran correctamente, su uso terapéutico conlleva una serie de efectos adversos (Tabla 3)^(32,75).

Pueden ser administrados por vía oral, fundamentalmente indicados por osteoporosis postmenopáusica o por vía intravenosa utilizada más frecuentemente en el tratamiento de enfermedades neoplásicas o cuando existe mala tolerancia a las formulaciones orales (Tabla 4).

En relación a su utilización por vía oral, los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, pudiendo provocar náuseas, dispepsia, dolor abdominal y erosión esofágica. También parece existir una relación con el uso de estos fármacos y el riesgo de cáncer esofágico.

Por vía intravenosa, pueden provocar una reacción inflamatoria sistémica aguda que cursa con fiebre, síntomas pseudogripales artralgia, dolor muscular, con o sin náuseas y edema. Suelen presentarse en las primeras 48 horas tras el primer tratamiento, es de corta duración y auto-limitado. Responden bien al tratamiento con paracetamol y AINES. Además pueden producirse reacciones cutáneas en la zona de administración del fármaco.

La hipocalcemia puede aparecer principalmente en pacientes con hipoparatiroidismo, hipomagnesemia, cirugía previa de tiroides o paratiroidea, déficit de vitamina D, enfermedad celíaca y metástasis óseas. Para su prevención se recomienda la asociación de vitamina D y suplementos de calcio.

En los pacientes en tratamiento con ácido zoledrónico intravenoso, no es infrecuente observar alteraciones de la función renal, directamente relacionados con la dosis y el tiempo de infusión. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica parece tener un perfil más seguro posiblemente en relación con la administración de dosis inferiores, frecuencia de dosificación menos intensa y ausencia de medicación concomitante que puedan afectar a la función renal. La toxicidad renal puede evitarse en gran medida mediante el control de creatinina en sérica antes de cada infusión, hidratación adecuada, reducción de dosis en pacientes con

preexistente insuficiencia renal preexistente y suspensión temporal del tratamiento en presencia de insuficiencia renal.

También han sido descritos eventos no deseados a nivel ocular, de carácter inflamatorio. Estos efectos no se han limitado sólo a los BFs intravenosos y debe evitarse su administración en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria ocular o uveítis.

La fibrilación auricular aunque de modo infrecuente, también ha sido descrita. La hepatotoxicidad es rara y en la mayoría de los casos se ha registrado en pacientes con enfermedad hepática preexistente.

Tabla 3: Problemas de seguridad asociados a ácido zoledrónico

Comunes	Respuesta en fase aguda	Fiebre Mialgias y artralgias
	Metabólico	Hipocalcemia Hipomagnesemia Hipopofatemia
Poco frecuentes	Toxicidad renal OMB	
Raros	Cardiovascular	Fibrilación auricular
	Complicaciones oculares	Conjuntivitis Uveítis Escleritis Epiescleritis Edema peri-orbital e inflamación
	Toxicidad cutánea	Alergia
	Fracturas atípicas	Fracturas subtrocantéricas femorales por estrés
Incierto	Interacciones con la quimioterapia Teratogenicidad	

Tomada de Coleman y cols⁽³²⁾.

Entre los efectos adversos a nivel esquelético se encuentran las fracturas femorales atípicas (principalmente subtrocantéreas o a nivel diafisario) y OMB, que será descrita con más detalle posteriormente (ver apartado 2.3).

Tabla 4: BFs comercializados en nuestro país, tipo de presentación y nombre comercial

Bifosfonato	Presentación	Nombre comercial	Dosificación
Alendronato	Oral(semanal)	Fosamax®	70 mg
Risendronato	Oral (semanal)	Actonel®	35 mg
	Oral(mensual)	Acrel®	75 mg
Etidronato	Oral (diario)	Difosfen®	200 mg
Ibandronato	Oral (mensual)	Bonviva®	150 mg
	i.v. (trimestral)		3 mg
Pamidronato	i.v. (mensual)	Aredia®	30 mg
Zoledronato	i.v. (mensual)	Zometa®/Aclasta®	4mg/5 mg(46)

2.2.6. Indicaciones en el contexto del paciente oncológico

El hueso es una localización frecuente de metástasis derivadas de tumores sólidos, fundamentalmente de mama, próstata y pulmón así como de las lesiones osteolíticas asociadas al mieloma múltiple⁽⁷⁶⁾. Su morbilidad a nivel esquelético puede ser grave, siendo causantes de dolor severo, fracturas patológicas, compresión de la médula espinal o hipercalcemia. Todo ello repercute negativamente sobre la calidad de vida y supervivencia del paciente. Por este motivo, en oncología, los BFs son empleados para el tratamiento de la hipercalcemia tumoral y la prevención y tratamiento de los eventos esqueléticos asociados a las metástasis óseas.

Por otro lado, los efectos de los tratamientos antineoplásicos sobre las hormonas reproductivas, fundamentales en el ciclo de remodelación ósea, pueden provocar pérdida ósea acelerada y un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas. Es el caso de la terapia de deprivación androgénica en cáncer de próstata y el uso de inhibidores de la aromatasa en mujeres postmenopáusicas y la insuficiencia ovárica asociada a tratamientos para el cáncer de mama.

Por último, parece ser que dado que el microentorno de la médula ósea está en relación con la fisiopatología de las metástasis óseas, la utilización de

fármacos como los BFs parecen reducir la aparición de metástasis óseas y por consiguiente, repercutir positivamente sobre la supervivencia de este grupo de pacientes⁽⁷⁷⁾.

Entre los diferentes BFs, el ácido zoledrónico es el más efectivo para la prevención de la morbilidad asociada a la enfermedad metastásica ósea⁽⁷⁷⁾.

Cáncer de mama

Se trata de la enfermedad oncológica más frecuente en mujeres y la segunda a nivel mundial tras el cáncer de pulmón. El 70 % de los pacientes pueden presentar metástasis óseas y en un 20% de los casos la progresión metastásica sólo afecta al hueso^(78,79).

Es conocido que el empleo de BFs en estadios tempranos de cáncer de mama reduce la incidencia de eventos esqueléticos y metástasis óseas. El empleo de zoledronato como tratamiento adyuvante en este contexto, no sólo reduce el riesgo de fractura sino que además parece tener un efecto positivo sobre la supervivencia en mujeres postmenopáusicas. Esta acción beneficiosa puede ser debido al efecto antitumoral del ácido zoledrónico y es por ello que en pacientes con osteopenia u osteoporosis pueden ser preferibles frente a otros tratamientos. También son empleados en la prevención de pérdida ósea en pacientes con supresión ovárica o a tratamiento con inhibidores de la aromataasa en estadios tempranos^(77,80).

Por último, en pacientes con progresión metastásica ósea se ha recomendado el empleo de ácido zoledrónico, aun en ausencia de sintomatología⁽⁸¹⁾.

Cáncer de próstata

En varones por encima de los 50 años, el cáncer de próstata constituye la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la segunda causa de muerte por cáncer. Se trata de uno de los carcinomas con la tasa más elevada de metástasis óseas. Pueden presentarse hasta en un 70% de los pacientes, y en un 50%, la enfermedad metastásica únicamente afecta al esqueleto, constituyendo un importante factor pronóstico. Por otro lado, la terapia de

deprivación androgénica empleada para su tratamiento, puede inducir pérdida de densidad mineral ósea, pudiendo provocar osteoporosis^(78,79).

El ácido zoledrónico es el tratamiento estándar para la prevención de eventos esqueléticos asociados a cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) con metástasis óseas⁽⁸²⁾. Es el único BF que ha demostrado reducir el dolor, disminuyendo la tasa anual de eventos esqueléticos en un 48% aproximadamente, retrasando hasta en cinco meses la aparición del primer evento, así como aumentar el intervalo de aparición de entre dichos eventos^(83,84).

Pese a que a menudo es utilizado en el tratamiento de cáncer de próstata sensible a la castración, no se ha demostrado que su empleo reduzca la incidencia de accidentes esqueléticos asociados a metástasis óseas en este tipo de pacientes⁽⁸⁵⁾.

En el contexto de cáncer de próstata no metastásico se ha demostrado que reduce la pérdida de masa ósea asociada a la terapia de deprivación androgénica (prevención de osteoporosis), aunque no se ha demostrado su eficacia en la reducción de fracturas⁽⁸⁶⁾.

Cáncer de pulmón

Se trata de la neoplasia más frecuente a nivel mundial y la causa más frecuente de mortalidad por cáncer, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. Entre un 30-40% de los pacientes que padecen esta enfermedad, desarrollan metástasis óseas, recomendándose la utilización de BFs para su manejo^(79,81,87).

El ácido zoledrónico es el único BF que ha demostrado ser eficaz en la prevención, reducción de la incidencia y retraso del inicio de eventos relacionados con el esqueleto, reduciendo el dolor y mejorando la calidad de vida⁽⁸⁸⁾.

Mieloma múltiple

Es una enfermedad caracterizada por la proliferación neoplásica de células plasmáticas principalmente a nivel del hueso medular (aunque en

ocasiones puede localizarse a nivel extramedular en forma de plasmocitoma) que conducen a la destrucción ósea. Constituye el 0,8% de todos los cánceres⁽⁸⁹⁾.

Los BFs deben ser considerados como primera línea de tratamiento en pacientes con lesiones osteolíticas o en aquellos pacientes con mieloma sintomático independientemente del estado de las lesiones óseas. Por tanto se recomienda su empleo por vía intravenosa (pamidronato o zoledronato) en caso de enfermedad activa o recaída, pudiendo suspenderse cuando se alcanza respuesta completa o muy buena parcial al tratamiento⁽⁹⁰⁾.

La utilización de clodronato o pamidronato en estos pacientes reduce la incidencia de hipercalcemia, el dolor y el número de fracturas vertebrales. Por otro lado, el ácido zoledrónico parece ser superior al clodronato vía oral por sus potenciales efectos anti-mieloma y la repercusión positiva de su utilización sobre la supervivencia^(90,91).

Otras

Pacientes con otros tumores sólidos que metastaticen a nivel óseo (cáncer a nivel renal, tiroides, vejiga...) también son candidatos al empleo de BFs. En estos casos debe tenerse en cuenta su condición médica general así como su expectativa de vida⁽⁷⁷⁾.

2.3. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos

Como se ha citado previamente, entre los efectos adversos asociados al uso terapéutico de los BFs se encuentra la OMB. Los primeros casos descritos datan de 2003⁽¹⁾ y 2004⁽⁹²⁾ siendo informada la primera serie de casos en España y Europa por Bagán y col. en 2005⁽⁹³⁾. En estas fechas los BFs ya estaban comercializados y eran utilizados en la práctica clínica diaria.

Dada la importante morbilidad asociada a este evento, numerosas sociedades y grupos de trabajo elaboraron diversos documentos de consenso. En ellos, además de definir la OMB, se recogen recomendaciones para el manejo de estos pacientes, a nivel diagnóstico, terapéutico y preventivo⁽⁹⁴⁻¹⁰⁴⁾.

2.3.1. Definición

Un punto clave para el adecuado diagnóstico de la OMB, es la unificación de criterios para su identificación. Han sido propuestas distintas definiciones coincidentes en su contenido a grandes rasgos aunque aportando diferentes matices.

De este modo, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) (<http://www.aaoms.org>), define la OMB como hueso expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas en pacientes en tratamiento actual o previo con BFs y sin antecedentes de radioterapia a nivel de maxilares⁽¹⁰⁰⁾.

La Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral (ASBMR) matiza esta definición, definiendo como “caso confirmado” de OMB al área de hueso expuesto en la región maxilofacial, que no cura en las 8 semanas posteriores a su identificación por un profesional sanitario, en un paciente que está recibiendo o ha estado expuesto a un BFs y no ha recibido radioterapia en la región craneofacial. Reserva la definición de sospecha de OMB para aquellos casos con las mismas características, pero presente en un tiempo inferior a 8 semanas⁽⁹⁷⁾.

En la actualización de su documento de consenso de 2014, la AAOMS, aunque mantiene la misma definición de OMB, reconoce un nuevo estadio de

la enfermedad. Esta nueva etapa englobaría a aquellos pacientes que en ausencia de exposición ósea, presentan sintomatología⁽⁴²⁾. En España, la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), reconoce la existencia de estos casos, sin una exposición ósea franca, con predominio de dolor de etiología desconocida con o sin pequeñas fístulas orales asociadas⁽⁹⁶⁾.

Por este motivo, hay autores que ven necesaria la revisión de la definición de OMB, incluyendo a estos pacientes pertenecientes al llamado estadio 0^(105,106).

2.3.2. Incidencia

Su verdadera prevalencia e incidencia es difícil de establecer, dadas las limitaciones de los estudios empleados para su conocimiento. A ello contribuye el hecho de que no exista un código CIE específico, el infra-registro en las agencias de vigilancia farmacológica, limitar el registro de casos a lesiones con exposición ósea, a que los estudios sean retrospectivos o prospectivos con un período corto de seguimiento y a que las diferencias en su diseño dificulten su comparación⁽¹⁰⁷⁾.

Por tanto y teniendo cuenta lo anteriormente expuesto, la incidencia de OMB varía entre un 0.8 y un 12% según diferentes estudios^(100,108), pudiendo alcanzar valores incluso superiores⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾. Se estima que aproximadamente un 6.1% de los pacientes oncológicos en tratamiento con BFs desarrollan OMB, por término medio, pudiendo aumentar hasta un 13,1% cuando la estimación se basa en estudios con seguimiento bien documentado⁽¹¹²⁾. Las tasas de incidencia estimada para la OMB en pacientes oncológicos a tratamiento con BFs intravenosos se encuentran en un rango que oscila entre 0 y 12,2 por cada 100.000 personas/año⁽¹¹³⁾. En pacientes en tratamiento por osteoporosis, principal indicación para su prescripción vía oral, se estima que el riesgo de desarrollar OMB es de 1/10.000 y 1/ 100.000 pacientes/tratamiento y año⁽⁹⁷⁾.

En función del tipo de enfermedad neoplásica de base, se estima que la frecuencia varía entre un 0.6% a 6.2% en cáncer de mama y un 1.7% a 15% en pacientes con MM. En cáncer de próstata este intervalo puede variar entre un 0,1% a un 18.6%^(112,114).

2.3.3. Fisiopatología

En la actualidad se desconoce el verdadero mecanismo que conduce al desarrollo de la OMB, aunque en general se cree que su patogénesis puede ser de origen multifactorial⁽³²⁾.

Las principales hipótesis propuestas son las que a continuación se detallan:

- Supresión del recambio óseo: los maxilares presentan un volumen de actividad ósea mayor que otros huesos, hecho que está en relación con la presencia de dientes y la acción de la masticación. Además se trata de huesos altamente vascularizados por lo que la absorción de los BFs puede ser superior con respecto a otras localizaciones a nivel esquelético⁽³²⁾.

El equilibrio fisiológico entre osteoclastos y osteoblastos, fundamental en los procesos de cicatrización ósea, se ve alterado por el tratamiento con BFs. Inhiben la función y diferenciación de los osteoclastos, y aumentan la apoptosis resultando en una supresión de la resorción ósea y una alteración de la remodelación^(115,116). El retraso o lentitud de la remodelación alveolar postexodoncia en pacientes con OMB y el hecho de que otros fármacos antirresortivos como el denosumab (anticuerpo monoclonal anti-RANKL) hayan sido relacionados con el desarrollo de osteonecrosis, refuerzan esta teoría⁽²⁵⁾. En estudios que comparan ambos fármacos, la incidencia de osteonecrosis prácticamente se iguala^(45,47).

- Compromiso vascular: otro de los efectos terapéuticos de estos fármacos es su actividad antiangiogénica⁽¹¹⁷⁾. Si el suministro vascular está comprometido, los procesos de cicatrización pueden verse alterados, existiendo una mayor probabilidad de que una lesión progrese hacia la necrosis o la osteomielitis⁽¹¹⁶⁾. Por otro lado, se han descrito casos asociados a otros fármacos antiangiogénicos, y parece además que su uso concomitante con el tratamiento con BFs es un factor de riesgo^(38,41).

Sin embargo, existen estudios en los que se ha demostrado la existencia de un patrón vascular sin alteraciones en las lesiones de OMB⁽¹¹⁸⁾.

- Citotoxicidad de los BFs: además de su acción sobre la remodelación ósea, se ha postulado que estos fármacos provocan una toxicidad ósea directa, siendo un hallazgo frecuente la observación de osteocitos muertos en lesiones de OMB⁽¹¹⁹⁾. En contra de esta teoría está el hecho de que la OMB se localiza de forma casi exclusiva a nivel de los maxilares y que por tanto debería afectar a otras estructuras del esqueleto de igual modo.

Otros autores sugieren que los efectos tóxicos de los BFs sobre otras células no pertenecientes al tejido óseo, pueden contribuir al desarrollo de la OMB⁽¹¹⁹⁾. Diferentes estudios in vitro, han demostrado como el BF unido a una superficie ósea pueden actuar sobre las células no óseas adyacentes, llegando incluso a inhibir su crecimiento ^(120,121). El trabajo realizado por Scheper y col.⁽¹²²⁾ sobre fibroblastos y queratinocitos gingivales in vitro, muestran como la exposición a bajas dosis de zoledronato, provoca su apoptosis. La inhibición de la farnesil pirofosfato sintetasa y la vía del mavelonato (fundamental en la mayoría de las células) provocada por los aminobifosfonatos afecta también a otras estirpes celulares tales como macrófagos, células endoteliales, células tumorales y osteoblastos. Se produce una acumulación progresiva del fármaco, que penetraría a nivel celular por endocitosis sin posibilidad de eliminación. De este modo las células afectadas del epitelio o que participan en el control local de la infección como los macrófagos entre otras, comprometen la curación de las lesiones de tejidos blandos tras procedimientos invasivos, permitiendo la infección secundaria del hueso subyacente.

- Alteración de la respuesta inmune: cuando la enfermedad neoplásica progresa provocando metástasis, aumenta el riesgo de infección y se asocia a una alteración en la curación de los tejidos. Con frecuencia además estos pacientes están en tratamiento con terapias que alteran la inmunidad tales como corticoides o fármacos inmunosupresores⁽⁹⁵⁾. Por otro lado, los BFs pueden estimular la activación de células T δ y γ ,

provocando la producción de citoquinas proinflamatorias. Cuando las células T disminuyen, pueden perjudicar la respuesta inmune a la infección⁽¹¹³⁾.

- Inflamación e infección: la presencia de enfermedad dental o infección bacteriana también han sido implicadas en la patogénesis de esta entidad. Con frecuencia la patología periapical o la enfermedad periodontal están presentes en aquellos pacientes que han desarrollado la enfermedad aunque se desconoce si la infección precede o es una consecuencia de la OMB. La colonización bacteriana es habitual en muestras analizadas de los pacientes afectados. Cobra especial importancia la presencia de Actinomyces, que usualmente forma parte de la flora oral y no produce patología mientras permanece en la superficie de la mucosa. Algunos autores apoyan la teoría de que la presencia de BFs a nivel óseo en ambos maxilares favorece el asentamiento de Actinomyces. Es conocido que la presencia de bacterias estimula la reabsorción ósea, pudiendo contribuir directamente a los procesos de osteonecrosis. Además de especies bacterianas, también se han aislado especies víricas y hongos^(123,124).

Ninguna de estas hipótesis por tanto, explicaría por sí misma la etiopatogenia de la OMB, por lo que posiblemente la combinación de varios de estos factores o mecanismos, propicien la aparición de la enfermedad.

2.3.4. Estadios clínicos

Al igual que ocurre con el concepto de la enfermedad, han sido propuestas diferentes clasificaciones para el estadiaje de las lesiones asociadas a la OMB^(101,105,125-130).

En su presentación, la OMB puede cursar con dolor, supuración, tumefacción de tejidos blandos, aumento de la movilidad dental en piezas previamente estables o bien observarse ausencia de cicatrización del hueso alveolar. En base a las características clínicas presentes Ruggiero y cols. definieron tres estadios clínicos, en función de la semiología asociada a la

lesión. La AAOMS en su primer documento de consenso⁽¹³¹⁾, adopta dicha clasificación, estableciendo pautas de tratamiento en función del estadio de la lesión. Además ha sido reconocida por numerosos comités y grupos de expertos ^(95,96,98,101,104) (Tabla 5).

Aunque la exposición ósea es un criterio que define la OMB, hay casos en los que la supuración a través de alguna fístula oral o el proceso alveolar con o sin dolor, pueden presentarse antes de la observación del hueso necrótico. La presencia de signos y síntomas clínicos en ausencia de hueso expuesto, puede ocurrir en fases iniciales de la OMB o como única manifestación^(130,132–134). En este sentido, en su actualización del 2009, la AAOMS modifica ligeramente este estadiaje introduciendo el estadio 0⁽¹⁰⁰⁾. En él se incluyen aquellos pacientes que no presentan una franca exposición ósea pero que asocian síntomas y hallazgos clínicos y radiológicos inespecíficos. Pese a ello, hay autores que postulan que la inclusión de la etapa cero de la enfermedad, puede llevar a un sobrediagnóstico de esta condición⁽¹¹³⁾. Otros investigadores proponen modificar esta clasificación bajo la hipótesis de que se trata de la misma enfermedad que la variante con hueso expuesto por lo que debe ser clasificada del mismo modo, atendiendo a las características de la enfermedad subyacente⁽¹²⁶⁾. El trabajo realizado por Fedele y cols.⁽¹³⁵⁾ revela que poco más del 50% de los casos evolucionan presentando lesiones con exposición ósea pertenecientes a los estadios I, II o III.

Tabla 5: Estadios clínicos propuestos por la AAOMS y tratamiento recomendado.

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	TRATAMIENTO
Pacientes en riesgo	No hueso necrótico aparente en pacientes asintomáticos que han sido tratados con BF intravenosos o por vía oral	Educación del paciente. No indicado el tratamiento.
Estadio 0	No evidencia clínica de hueso necrótico, pero con hallazgos clínicos y síntomas no específicos: <u>Síntomas:</u> odontalgia de origen no odontogénico, dolor sordo a nivel óseo que irradia hacia región temporomandibular, dolor sinusal (asociado a inflamación y adelgazamiento de pared sinusal), afectación neurosensorial. <u>Clínica:</u> pérdida dental no asociada a EP, fístulas periodontales o periapicales no relacionadas con necrosis pulpar secundaria a traumatismo, caries o restauraciones. <u>Radiografía:</u> pérdida de hueso alveolar o reabsorción no asociada a EP y cambios en el patrón de trabeculación (densidad ósea y persistencia de alveolos postextracción no remodelados), zonas de osteoesclerosis en hueso alveolar o próximas a la lámina basal, adelgazamiento/opacificación del ligamento periodontal (adelgazamiento de la lámina dura, esclerosis o disminución del tamaño del espacio periodontal).	Tratamiento sistémico incluyendo antibióticos y fármacos para el control del dolor.
Estadio I	Presencia de hueso expuesto necrótico o fístula intra/extraoral en región maxilofacial penetrando hasta el hueso, en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección. Los hallazgos radiológicos descritos para el estadio 0 también pueden ser observados.	Educación del paciente Enjuagues antimicrobianos orales diarios o irrigaciones (0,12% de clorhexidina) Seguimiento clínico periódico en función de la evolución de la enfermedad. Revisar las indicaciones para continuar el tratamiento con BF
Estadio II	Presencia de hueso expuesto necrótico o fístula intra/extraoral en la región maxilofacial penetrando hasta el hueso, en pacientes con síntomas evidentes de infección con dolor, eritema e inflamación de la mucosa, con o sin supuración. Los hallazgos radiológicos descritos para el estadio 0 también pueden ser observados.	Tratamiento sistémico con antibióticos orales analgesia para el control del dolor y antimicrobiano oral diario enjuagues o irrigaciones (0,12% de clorhexidina). Desbridamiento para evitar irritación de los tejidos blandos y control de la infección.
Estadio III	Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor, infección y al menos uno de los siguientes signos: fractura patológica, fístula extra-oral u osteolisis que se extiende al borde inferior de la mandíbula o suelo sinusal, comunicación oroantral u orosinusal o necrosis ósea que se extiende más allá del hueso alveolar (margen inferior o rama mandibular, seno maxilar y cigoma).	Enjuagues antimicrobianos orales diarios (0,12% de clorhexidina). Terapia antimicrobiana (oral o iv), y analgesia para el control del dolor. Desbridamiento quirúrgico del hueso necrótico o resección.

EP: enfermedad periodontal. Tomada de Ruggiero y cols.⁽⁴²⁾

Como se ha citado previamente, otras clasificaciones o modificaciones de la misma han sido propuestas. Bagán y col.⁽¹³⁰⁾ propone subdividir el estadio II, en IIa y IIb en función de la respuesta o no al tratamiento médico. Asimismo incluye en el estadio III a aquellos pacientes que con los mismos signos presentan fístula oral sin exposición ósea.^(136,137) Otros autores proponen la eliminación del estadio 0, clasificando las lesiones con o sin exposición ósea en estadios I, II o III^(126,127). Por otro lado, existen investigadores que postulan que el diagnóstico y clasificación de las lesiones no sólo debe basarse en datos clínicos. Estos hallazgos deben apoyarse en los resultados de otras pruebas complementarias tales como TC, OPG, escintigrafía, RMN, estudios histológicos...^(105,126-128,138).

Aunque existen diferentes clasificaciones, la más ampliamente utilizada en diferentes estudios es la propuesta por la AAOMS en su último documento de consenso⁽⁴²⁾. La adopción unánime de un sistema de estadiaje único sería deseable para favorecer el desarrollo y comparación de los trabajos de investigación focalizados en esta entidad.

2.3.5. Diagnóstico diferencial

Ante la presencia de este tipo de lesiones debe establecerse el diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas conocidas tales como osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis, periodontitis, caries, patología periapical, odontalgia, neuralgias atípicas, lesiones fibro-óseas, sarcoma, osteomielitis esclerosante crónica desórdenes temporomandibulares y algunas formas de displasia óseo-cementaria, así como metástasis óseas^(42,113).

2.3.6. Factores de riesgo

Se han reconocido como factores de riesgo para su desarrollo, características relacionadas con el propio fármaco (potencia del BF y duración de la terapia), factores locales (antecedentes de cirugía dentoalveolar, factores anatómicos, patología oral concomitante), factores demográficos, sistémicos y genéticos⁽¹⁰⁰⁾.

Factores relacionados con el fármaco

Existen varios factores dependientes del propio medicamento relacionados con un mayor riesgo de desarrollar OMB. Entre ellos, el más importante es la exposición acumulada a altas dosis de BF. También deben tenerse en cuenta el tipo de fármaco empleado, su potencia así como la ruta de administración⁽¹¹⁴⁾.

La gran mayoría de los casos descritos se hallan en relación con el uso de amino-BFs. Entre ellos, el ácido zoledrónico es el que habitualmente se asocia a la aparición de estas lesiones en pacientes oncológicos. En la actualidad, se trata del fármaco empleado con mayor frecuencia en este contexto y como se ha visto anteriormente es a su vez el BF con mayor potencia antirresortiva^(32,108,139–142).

Hasta la fecha, el riesgo de OMB para pacientes en tratamiento con BFs intravenosos, asociados a enfermedades neoplásicas, es significativamente mayor que en pacientes en tratamiento por vía oral^(73,96,100). Es conocido que los fármacos empleados por esta vía, tienen un peso mayor en el riesgo de desarrollar OMB (95% de los casos). Influye el hecho de que los fármacos de mayor potencia suelen ser administrados intravenosamente y se estima que más del 50% de la dosis de BF esta biodisponible para su incorporación en la matriz ósea en comparación con menos del 1% del administrado oralmente⁽⁷³⁾. Cabe recordar que en el tratamiento de la osteoporosis, la administración oral es la empleada de modo habitual, reservándose la vía intravenosa para casos severos, pacientes con un mal cumplimiento de la pauta por vía oral o polimedcados. En estos casos, los BFs intravenosos se utilizan a dosis más bajas y con una frecuencia de administración menor, equiparándose el riesgo de OMB al de los preparados orales de menor potencia⁽¹⁴³⁾.

La duración del tratamiento es otro de los factores a tener en cuenta. De este modo, cuanto mayor sea la duración del tratamiento, el riesgo de OMB parece ser mayor. Este elemento también está en relación con la dosis acumulada, dada la administración mensual, continúa y en muchos casos indefinida en el tiempo⁽⁹¹⁾. El tiempo medio de aparición de lesiones en pacientes en tratamiento por vía intravenosa puede ser inferior a un año (9,3

meses para el zoledronato y 14,1 meses para el pamidronato) aunque no se han descrito casos por debajo de los seis meses de administración⁽⁹⁶⁾. Además, el riesgo de desarrollar OMB parece aumentar un 0,5% al año de tratamiento, 1% a los dos y a los tres años 1,3%^(36,47).

Factores locales

Aunque existe un porcentaje de casos en los que se desconoce el factor desencadenante^(144–146), los procedimientos quirúrgicos a nivel dentoalveolar constituyen uno de los factores de riesgo más importantes, presentándose hasta en un 70% de los casos^(36,73,100,147). Entre estos procedimientos cabe destacar las exodoncias dentales simples, aunque también se incluirían la cirugía para la colocación de implantes osteointegrados y la cirugía periapical y periodontal que involucre al tejido óseo. De este modo, los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos durante la terapia intravenosa con BFs, tienen siete veces más probabilidades de desarrollar OMB con respecto a los que no han sido intervenidos⁽³²⁾.

Aunque la exodoncia ha sido reconocida como el principal factor desencadenante de este proceso^(100,144), se ha especulado con la posibilidad de que la existencia de lesiones de OMB ya instauradas, son las que precipitan la extracción de las piezas dentales involucradas⁽¹⁴⁸⁾. En todo caso, se estima que la incidencia de OMB tras extracción dental en pacientes oncológicos varía entre 1,6 al 14,8%⁽⁴²⁾.

La utilización de prótesis es otro de los factores asociados, fundamentalmente cuando su ajuste es deficiente. Cuando la adaptación de la misma no es la adecuada, puede ejercer un traumatismo sobre la mucosa oral lo que podría favorecer la aparición de lesiones^(140,149,150).

Aquellos pacientes con una pobre higiene oral así como enfermedad oral concomitante (procesos inflamatorios de origen dental o periodontal), presentan también mayor susceptibilidad. En pacientes oncológicos la presencia de patología oral inflamatoria preexistente ha sido reportada hasta en un 50% de los casos^(36,151,152).

En función de la localización anatómica, las lesiones son más frecuentes a nivel mandibular, en una proporción 2:1 con respecto al maxilar. Este hecho podría deberse a que el aporte vascular es relativamente menor en maxilar inferior y a que su vascularización es terminal.

Con mayor frecuencia también, las lesiones asientan en áreas que presentan una mucosa más fina, recubriendo prominencias óseas como torus, exóstosis óseas y la cresta milohioidea^(36,97,139,144,153,154).

Factores demográficos y sistémicos

Atendiendo a las características demográficas de la población afectada se han reconocido la edad, el sexo y la raza como factores de riesgo^(100,108,155,156).

La OMB parece ser más frecuente en pacientes de raza caucásica y edad avanzada de tal modo que parece incrementarse un 9% el riesgo por cada década de la vida⁽¹⁵⁷⁾. En mujeres es mayor la prevalencia de esta complicación. Este hecho puede estar en relación con las terapias empleadas para el tratamiento de la enfermedad sistémica de base, algunas de ellas dependientes del género⁽⁴²⁾.

El diagnóstico de cáncer, fundamentalmente MM o cáncer de mama, así como el diagnóstico concurrente de osteopenia u osteoporosis también se han valorado como factores de riesgo⁽³²⁾.

Tratamientos concomitantes (radioterapia, quimioterapia, glucocorticoides, antiangiogénicos, talidomida, eritropoyetina, ciclofosfamida y la diálisis renal), además de comorbilidades tales como la diabetes, obesidad, artritis reumatoide, hipocalcemia, hipoparatiroidismo, osteomalacia, anemia, déficit de vitamina D y el abuso de alcohol y tabaco también han sido relacionados^(41,107,108,113,140,158–161).

Factores genéticos

Dado que la OMB se desarrolla en un porcentaje bajo de pacientes con condiciones basales similares, se especuló con la posibilidad de que

variaciones genéticas individuales pudiesen influir en el riesgo de desarrollar OMB.

En el año 2009, Sarasquete y cols. realizaron un estudio en pacientes con MM, en los que se analizó los polimorfismos del nucleótido simple (SNP). En aquellos pacientes que desarrollaron OMB. Esta investigación determinó que la presencia del alelo T en el SNPrs1934951 ubicados en el gen citocromo P450-2C (CYP2C8) aumentaba el riesgo del desarrollo de BRONJ en pacientes con MM tratados con quimioterapia y trasplante de células madre (12,5 veces)⁽¹⁶²⁾. Esta relación fue descartada en pacientes con CPRC⁽¹⁶³⁾.

Posteriormente, otras investigaciones sobre polimorfismos del SNP en otros genes relacionados con el turnover óseo, formación de colágeno o determinadas enfermedades metabólicas óseas, parecen confirmar la susceptibilidad genética como factor de riesgo ^(164–167).

2.3.7. Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, atendiendo a los criterios antes descritos en su definición. Se basa en los antecedentes y examen físico del paciente. De este modo, si existe un episodio previo de radioterapia cervicofacial, debe establecerse el diagnóstico diferencial con una osteonecrosis de origen físico, químico o mixto^(96,113).

Dado que a nivel clínico la OMB es fácilmente reconocible, las pruebas complementarias no son esenciales para un primer diagnóstico. Sin embargo existen diferentes herramientas que pueden emplearse como apoyo al diagnóstico tales como pruebas de imagen, cultivos microbiológicos y estudios histológicos entre otros.

2.3.7.1. Pruebas de imagen

Entre las pruebas de imagen, suelen emplearse la radiografía convencional (radiografías intraorales y ortopantomografía (OPG)), la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), y pruebas funcionales como la escintigrafía ósea y la tomografía por emisión de positrones (PET).

No existen hallazgos patognomónicos de la OMB que puedan establecer un diagnóstico diferencial con otras condiciones⁽¹⁶⁸⁾. Pese a ello, las pruebas de imagen son útiles, principalmente en aquellos casos en los cuales no existe una exposición ósea franca. Permiten además la identificación del alcance de la lesión, ya que los cambios radiológicos suelen extenderse más allá del área expuesta, de la afectación de tejidos blandos, así como dar información sobre la salud oral a nivel dental, periodontal y periapical.

Radiografía convencional

En general la radiografía convencional suele ser suficiente para apoyar el diagnóstico de la OMB. Las imágenes relacionadas son poco específicas, aunque suelen asociarse con un incremento de la densidad trabecular, incompleta cicatrización alveolar postexodoncia, formación de secuestros óseos, adelgazamiento del canal mandibular o de la cortical del suelo sinusal y formación de hueso perióstico, adelgazamiento del ligamento periodontal y de la lámina dura. Por otro lado también ofrecen información sobre la presencia de enfermedad oral concomitante (caries, enfermedad periodontal o patología periapical)⁽¹¹³⁾.

Habitualmente este tipo de estudios suelen ser suficiente, aunque otras pruebas de imagen más avanzadas son empleadas cuando la información obtenida no es clara o es preciso establecer el diagnóstico diferencial con otras condiciones patológicas.

Tomografía axial computarizada

Las imágenes de TC pueden permitir un diagnóstico temprano de OMB, ya el aumento de la densidad trabecular pueden ser detectado de forma precoz, pudiendo pasar desapercibidos en radiografía convencional. Los hallazgos suelen ser aumento de la densidad ósea, osteolisis, erosiones corticales, secuestro y reacción ósea perióstica. El empleo de TC de haz cónico (CBTC), ofrece imágenes similares a la TC convencional, pero reduciendo significativamente la dosis de radiación. Además, mejora la capacidad de diagnóstico de enfermedad periodontal y periapical con respecto a las radiografías convencionales^(113,169,170).

Resonancia magnética nuclear

Al igual que la TC, esta técnica es útil en la detección de cambios a nivel del hueso medular en estadios tempranos de OMB y en las alteraciones producidas en los tejidos blandos afectados próximos a las áreas de osteonecrosis. Sin embargo, pueden no mostrar la verdadera extensión de los cambios óseos observados en la exploración quirúrgica. También es superior a la radiografía convencional en relación a la detección de cambios óseos^(113,169,170).

Escintigrafía y tomografía por emisión de positrones (PET)

La gammagrafía ósea utilizando Tc 99m difosfonato de metileno (MDP) o difosfonato hidroximetileno (HDP) tiene una alta sensibilidad para la detección temprana de la enfermedad. La tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) o la fusión de SPECT/TC proporcionan la localización más precisa de las zonas osteonecróticas. Aunque las gammagrafías óseas pueden ser útiles en la identificación temprana de la OMB, otras condiciones como la presencia de tumores, metástasis o patología periodontal o periapical pueden provocar un aumento de captación a nivel mandibular^(113,170,171).

La PET sola o en combinación con TC también se ha utilizado y, aunque no de forma concluyente, algunos autores señalan un aumento de la captación del trazador de manera proporcional a la gravedad de la OMB⁽¹⁷²⁾.

2.3.7.2. Estudio histológico. Cultivos microbiológicos.

Según los protocolos y consensos actuales, para establecer el diagnóstico de OMB, es suficiente con evaluar los antecedentes y datos clínicos del paciente. Sin embargo, debe recurrirse a la toma de una muestra de tejido y posterior análisis, cuando exista sospecha de un posible carcinoma epidermoide o lesión metastásica, fundamentalmente en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple⁽⁹⁶⁾.

Las características histológicas son similares a las encontradas en lesiones de ORN u osteomielitis. Se caracterizan por pérdida de la arquitectura ósea, hueso trabecular desvitalizado y presencia de infiltrado inflamatorio. La

colonización bacteriana, es habitual; en un porcentaje elevado de los casos, son aislados fundamentalmente Actinomyces, seguido de Estreptococos. Con mucha menor frecuencia también se han aislado otras especies tales como Candida, Estafilococos, Klebsiella, Eikenella, Haemophilus, Fusobacterium y Escherichia^(125,173,174).

Dado de que estos pacientes a menudo deben ser sometidos a largos ciclos de antibioterapia, es de utilidad conocer qué tipo de microorganismos se desarrollan en la superficie ósea expuesta y a que antibióticos existentes son sensibles.

2.3.8. Tratamiento

Una de las características de esta entidad es su alta morbilidad, ya que pese a los tratamientos instaurados presenta una gran resistencia a la curación. En su manejo, fueron utilizadas las estrategias terapéuticas empleadas tradicionalmente en el tratamiento de otro tipo de osteomielitis/osteonecrosis con resultados poco alentadores, llegando a ser considerada incluso como una condición irreversible⁽¹⁷⁵⁾. En la actualidad, el tratamiento está basado en recomendaciones y opiniones de expertos, caracterizadas por tanto, por un bajo nivel de evidencia científica.

Los objetivos del tratamiento una vez instaurada la OMB son la eliminación del dolor, control de la infección de tejidos blandos y duros así como minimizar la aparición o progresión de la necrosis ósea. A nivel clínico se pretende alcanzar una mucosa intacta, sin signos de infección ni formación de fístulas y a nivel radiográfico, signos del cese de progresión ósea o remodelación de la zona afectada⁽¹⁷⁶⁾.

Pese a que en la actualidad todavía no existe un “patrón de oro” de tratamiento, se han propuesto diferentes pautas que, a grandes rasgos, podríamos clasificar en médicas(no quirúrgicas) y quirúrgicas^(42,100,113,177).

Tratamiento médico

Los objetivos del tratamiento médico son mejorar el estadio de la enfermedad una vez instaurada y evitar su progresión. Es aceptado que la mayoría de los casos deben ser tratados de forma conservadora, prolongando esta modalidad terapéutica, excepto en el caso de que exista una progresión obvia de la enfermedad, que exista un mal control del dolor y en aquellos casos en los que la OMB ha obligado a suspender el tratamiento antirresortivo con BFs. Esta opción de tratamiento, aunque no siempre consigue la completa resolución de las lesiones, puede aportar alivio sintomático de las mismas a largo plazo^(107,113).

Independientemente del estadio de la enfermedad, se recomienda la eliminación o remodelación de áreas de hueso necrótico que puedan dar lugar a irritación de tejidos blandos y a nuevas zonas de hueso expuesto. La extracción de dientes sintomáticos en áreas afectadas, parece estar también indicado, ya que parece poco probable que la extracción pueda exacerbar un proceso de necrosis ya establecido. En aquellos pacientes con OMB instaurada deben evitarse los procedimientos quirúrgicos dentoalveolares de forma electiva ya que pueden provocar nuevas áreas de exposición ósea ^(42,100).

El tratamiento no quirúrgico incluye las siguientes opciones terapéuticas:

- educación del paciente para el mantenimiento de una adecuada higiene oral. En pacientes portadores de prótesis debe incidirse en la importancia de mantener un adecuado ajuste e higiene de la misma.
- enjuagues con antisépticos orales (digluconato de clorhexidina al 0,12-0,2% o peróxido de hidrógeno).
- antibioterapia por vía oral de modo empírico mientras no se disponga de resultados de cultivo y antibiograma; en casos severos o refractarios puede ser preciso emplear la vía intravenosa.
- control del dolor.
- intervenciones locales mínimas como limpieza superficial y desinfección de hueso expuesto o fístula, desbridamiento óseo superficial para eliminar factores irritativos sobre los tejidos blandos que dificulten su cicatrización.

- soporte nutricional si fuese preciso.

También ha sido propuesta la utilización férulas para la protección del hueso expuesto o de la mucosa oral, del trauma masticatorio⁽¹⁷⁶⁾.

Existe controversia en cuanto al cese o continuación del tratamiento, cuando existe un diagnóstico de OMB, dada la larga persistencia del fármaco en el organismo⁽¹⁰⁷⁾. Como alternativa a la suspensión completa del tratamiento, también ha sido propuesto el reemplazo del aminobifosfonato por fármacos de la misma familia carentes de nitrógeno, dado que la mayoría de los casos descritos se asocian a BF que lo contienen⁽¹⁷⁶⁾.

En general es aceptado que en pacientes con lesiones de OMB, debe retrasarse su administración hasta conseguir el cierre de los tejidos blandos con una adecuado cierre mucoso^(42,113).

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico no sólo tiene como objetivo el control de la sintomatología y progresión de la enfermedad, sino que además debería procurar el restablecimiento funcional.

Aunque a lo largo de la literatura ha sido ampliamente discutido su empleo^(144,178), en la actualidad es aceptado en el tratamiento de lesiones en estadio III o en aquellos casos en los que existe un secuestro óseo bien definido y en los que los procedimientos conservadores han fracasado^(42,100). Aunque en las primeras fases de la OMB, la opción quirúrgica sigue siendo controvertida, en la actualidad existe suficiente evidencia científica para recomendar su empleo en pacientes con OMB avanzada⁽¹⁰⁷⁾. En estos casos la cirugía radical puede proporcionar resultados más predecibles e incluso alcanzar la curación, ya que, a menudo, el tratamiento no quirúrgico en este tipo de pacientes no proporciona resultados positivos^(3,179–185).

Por tanto en lesiones que no responden a la terapia conservadora, debe ser considerada la cirugía. Incluye la osteotomía del área afectada con márgenes que deben alcanzar hueso de apariencia normal. El juicio clínico determina esta frontera, de tal modo que en ocasiones, la presencia de hueso vascularizado puede no ser sinónimo de hueso sano, existiendo riesgo de recurrencia. En este sentido, algunos investigadores, recomiendan realizar la

resección ósea guiada por fluorescencia para un adecuado control de la extensión de la enfermedad, ayudando a delimitar el alcance del tratamiento quirúrgico⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁹⁾. Se aconseja además la cobertura y cierre del lecho óseo por tejido blando sin tensión, con una adecuada remodelación del hueso subyacente para evitar irritación mucosa. En este sentido, atendiendo al manejo de los tejidos blandos, hay autores que recomiendan la sutura por planos para alcanzar el cierre primario de la herida quirúrgica^(177,184,190). Ante una fractura patológica o extensión de la OMB hasta el seno o borde inferior mandibular o en los casos en los cuales la osteotomía provoque un defecto de discontinuidad, debe considerarse la colocación de una placa de reconstrucción u obturador para rehabilitar el defecto ^(96,113). Algunos autores han obtenido resultados positivos empleando injertos vascularizados, por lo que también deben ser considerados⁽¹⁹¹⁻¹⁹⁵⁾.

La terapia antibiótica peri y postoperatoria y desinfección tópica con enjuague bucal de clorhexidina hasta que se logre la curación completa de los tejidos blandos, se recomiendan en la gran mayoría de los protocolos quirúrgicos propuestos^(3,179,180,184).

El seguimiento una vez conseguida la curación clínica estable debe ser de al menos seis meses. Otros autores amplían este intervalo a un año y recomiendan además el seguimiento radiológico mediante TC cada 6 meses, ya que los signos radiológicos pueden preceder a los hallazgos clínicos en caso de recidiva, que podría producirse hasta un año después de la intervención⁽¹⁰⁷⁾.

Otros tratamientos

Existen otras opciones terapéuticas habitualmente empleadas de modo complementario a las estrategias médicas y/o quirúrgicas. Aunque en general se han observado resultados positivos con la utilización de este tipo de tratamientos, es necesario realizar ECA más amplios que respalden su uso. En este sentido por tanto, se ha empleado la administración de hormona paratiroidea, oxígeno hiperbárico, ozonoterapia, plasma rico en plaquetas con factores de crecimiento, proteína morfogenética ósea humana recombinante,

láser, trasplante intralesional de células madre de médula ósea, tocoferol, administración de vitamina E, pentoxifilina y geranilgeraniol entre otras.

La hormona paratiroidea es una de las opciones terapéuticas empleadas para el tratamiento de la osteoporosis. Es un importante mediador de la remodelación ósea y se ha reconocido su utilidad en la reducción del riesgo de nuevas fracturas gracias a mecanismos osteoformadores. Actúa directamente sobre los osteoblastos, promoviendo su diferenciación e inhibiendo su apoptosis. Modula el equilibrio entre osteoclastos y osteoblastos obteniendo un balance positivo sobre la cantidad de hueso depositada aumentando la densidad mineral ósea⁽¹⁹⁶⁾. Por otro lado parece favorecer la angiogénesis⁽¹⁹⁷⁾. Diversos autores han publicado casos en los que se formula como agente responsable en la remisión de las lesiones⁽¹⁹⁷⁻²⁰⁰⁾. Sin embargo su utilización está contraindicada en el tratamiento de metástasis óseas ya que el incremento de remodelación ósea podría exacerbar las metástasis esqueléticas preexistentes. Por ello no ha sido empleada en pacientes con OMB que reciben tratamiento intravenoso con BFs para el tratamiento del cáncer, aunque debería ser considerada en casos asociados a pacientes no oncológicos⁽²⁰¹⁾.

Aunque su efectividad ha sido discutida, el empleo de oxígeno hiperbárico como tratamiento adyuvante y complementario, parece aumentar la efectividad tanto de la terapia médica como quirúrgica, pudiendo favorecer la cicatrización de las lesiones, disminuyendo el dolor y mejorando la calidad de vida^(183,202,203).

La ozonoterapia también ha sido empleada en el tratamiento de estas lesiones por sus propiedades antimicrobianas así como por estimular la angiogénesis y la formación de fibroblastos, junto con una reducción del dolor^(204,205).

El plasma rico en plaquetas (PRP) se obtiene mediante la centrifugación de la propia sangre del paciente, de tal modo que se consigue una alta concentración de plaquetas autólogas, en un pequeño volumen de plasma autólogo. Contiene factores de crecimiento que influyen en los procesos de cicatrización, jugando un papel importante en los mecanismos de reparación de tejidos. En el tratamiento de la OMB, se ha empleado como terapia adyuvante

junto con el curetaje del hueso necrótico y cierre primario de la lesión, obteniéndose resultados alentadores. Se asocia a una disminución del dolor y del tamaño de la exposición ósea^(206–208). Sin embargo, se necesitan más ECA para apoyar su uso. Otros autores han empleado factores de crecimiento como la proteína morfogenética ósea recombinante humana tipo 2. Utilizada sobre el lecho quirúrgico tras la remoción de hueso necrótico, sin materiales de injerto complementarios, parece ser útil en la promoción de la curación de lesiones. Por ello, debería ser considerado su empleo como otra opción terapéutica para la reconstrucción de defectos óseos localizados⁽²⁰⁹⁾.

La utilización del láser es otra de las herramientas empleadas junto con el tratamiento médico o quirúrgico. El uso de láser de baja intensidad aplicado sobre los tejidos orales, muestra un efecto antimicrobiano y de bioestimulación, además de mejorar la mineralización de tejidos traumatizados. Hay trabajos que sugieren que su empleo mejora los síntomas significativamente en aquellos pacientes con hueso expuesto, disminuyendo el tamaño de la lesión, fundamentalmente en aquellos que requieren un tratamiento conservador^(210,211). El láser de alta potencia puede emplearse además como sustitutivo del bisturí frío o del instrumental rotatorio convencional. El láser de Er: YAG ha sido empleado, por su acción ablativa sobre el hueso sin provocar efectos térmicos indeseables sobre los tejidos adyacentes. Provoca además la descontaminación de la zona necrótica tratada. La reducción de la carga bacteriana durante la osteotomía realizada con láser disminuye el riesgo de complicaciones sépticas y por tanto potencialmente pueden mejorar la regeneración ósea y cicatrización de las lesiones^(212–214). Por otro lado el empleo del láser combinado con PRP también ha reportado resultados alentadores⁽²¹⁵⁾.

Aunque existen pocos estudios en relación con el trasplante intralesional de células madre procedentes de médula ósea autóloga, se han obtenido resultados óptimos, llegando a la resolución completa de las lesiones^(216,217). El uso de α -tocoferol y pentoxifilina es otra de las opciones propuestas^(218,219). Por otro lado, estudios in vitro apuntan a que el geranilgeraniol podría ser considerado como una nueva estrategia en el tratamiento de la enfermedad^(220,221).

Existen por tanto diferentes modalidades terapéuticas y es razonable pensar que la combinación de las diferentes opciones, tanto médicas como quirúrgicas, sean la clave para conseguir el éxito del tratamiento.

2.3.9. Prevención

En la actualidad su patogénesis y el motivo por el cual únicamente afecta a ambos maxilares se desconoce y las recomendaciones para el manejo de estos pacientes se basan en opiniones de expertos^(95,96,113,222).

No existen por tanto técnicas eficaces de tratamiento basadas en la evidencia, por lo que la prevención cobra especial importancia. En este sentido, por tanto, se han elaborado diferentes protocolos, con el objetivo de minimizar la aparición de este efecto adverso^(223–226).

Como se ha citado anteriormente, también son empleados los bifosfonatos intravenosos en dosis única, administrada anualmente. En este caso, la actitud a seguir es la misma a la empleada en aquellos pacientes en tratamiento por vía oral.

Al igual que en aquellos individuos que van a iniciar tratamiento intravenoso debe recomendarse la evaluación de la salud oral previo al inicio del tratamiento, con un plazo de tres años para alcanzar un estado óptimo pudiendo realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico o conservador⁽¹¹³⁾.

Recomendaciones previas al inicio del tratamiento:

Inicialmente el profesional prescriptor del BF debe informar al paciente sobre el riesgo de desarrollar OMB y proceder a su derivación para un examen dental y oral previo al inicio de la terapia. De este modo, tras la realización de un examen exhaustivo de la cavidad oral, deben implementarse las medidas preventivas consideradas. Es importante además, informar al paciente de la necesidad de continuar con el cuidado de su salud oral durante todo el tratamiento. Deben ser conocedores de que la adhesión a este tipo de protocolos, disminuye significativamente la incidencia de OMB^(223,225,226). En la medida lo posible y si la condición sistémica del paciente lo permite, debe posponerse el inicio de la administración del BF hasta que el paciente presente una salud oral óptima^(42,96).

Deberán ser identificados los focos infecciosos de origen dentoalveolar y periodontal y recomendar su tratamiento, así como extraer aquellos dientes que presenten pronóstico incierto. En caso de que la opción conservadora no fuese posible y deba realizarse una exodoncia, es recomendable que se retrase la administración del BF intravenoso al menos hasta conseguir la cicatrización completa de la mucosa oral^(42,113). La educación del paciente para mantener una adecuada higiene e informar precozmente a un profesional sanitario ante la presencia de síntomas orales, también es fundamental⁽¹⁰⁷⁾.

La realización de los tratamientos conservadores no invasivos puede efectuarse incluso una vez iniciado el tratamiento y son la principal medida profiláctica para evitar la OMB. En general, los procedimientos no quirúrgicos electivos (odontología restauradora, prostodoncia, periodoncia, endodoncia y ortodoncia, tartrectomía) parecen ser procedimientos seguros siguiendo las mismas pautas que en la población general⁽¹⁰⁷⁾. En pacientes portadores de prótesis también deberá ser evaluado el correcto ajuste de la misma, fundamentalmente en aquellos pacientes usuarios de aparatología removible, con el fin de prevenir traumatismos sobre la mucosa. Con este mismo objetivo se evaluará la necesidad de eliminar prominencias óseas tales como tori o exóstosis.

Recomendaciones durante el tratamiento

En pacientes que ya han iniciado el tratamiento intravenoso deberá evitarse cualquier tipo de cirugía oral e implantológica de forma electiva, dado que el BF permanece incorporado al hueso durante largos periodos de tiempo⁽¹⁰⁷⁾. Ante patología de origen dental, la endodoncia debe ser considerada como tratamiento de primera elección, valorando la cobertura antibiótica. De este modo, dientes no restaurables, pueden ser tratados mediante la remoción coronaria y tratamiento pulpar de los restos radiculares remanentes. Se realizarán controles periódicos cada seis meses por su odontólogo para garantizar un mantenimiento adecuado de la salud oral. Finalizado el tratamiento debe evitarse cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un período mínimo de 10 años tras la administración de la última dosis de BF. Motivar al paciente para mantener un adecuado estatus oral durante largo tiempo es fundamental⁽⁴²⁾.

Por otro lado, se han propuesto diferentes protocolos a seguir para minimizar el riesgo de aparición de OMB, en caso de que inevitablemente el paciente deba ser sometido a un procedimiento quirúrgico a nivel oral una vez iniciado el tratamiento. En general, es aceptado que la antibioterapia debe ser prescrita de forma profiláctica además del empleo de soluciones antisépticas⁽²²⁷⁾.

De este modo hay autores que han descrito una disminución de la incidencia mediante la profilaxis antibiótica previa a la exodoncia^(228,229). Mozzati y cols.⁽²³⁰⁾ desarrollaron un protocolo empleando plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) colocado en el alveolo post-extracción junto con el empleo de colgajos mucosos para promover cierre y cicatrización de la herida quirúrgica. Scoletta y cols. obtuvieron buenos resultados empleando tras la exodoncia convencional el bisturí piezoeléctrico para la limpieza del alveolo y realizar pequeñas alveoloplastias, además de sellar con PRFC el lecho alveolar⁽²³¹⁾. Ferlito y cols. proponen la remoción del hueso alveolar tras la exodoncia con una adecuada profilaxis antimicrobiana para reducir el riesgo de OMB⁽²²⁸⁾.

Con el objetivo de minimizar el trauma de los tejidos, la extrusión ortodóncica hasta completar la exfoliación del diente también ha sido propuesta como alternativa a la exodoncia convencional^(232,233).

Marx y cols.⁽⁴⁾ propusieron la utilización del CTXs, como predictor de riesgo de la aparición de OMB, aconsejando su utilización como herramienta para la toma de decisiones en procedimientos quirúrgicos orales. De este modo, valores inferiores a 100 pg/ml se consideran de alto riesgo, entre 100-150 pg/ml de riesgo moderado y valores superiores a 150 pg/ml se identificaban como de riesgo mínimo. Otros autores proponen aumentar el valor propuesto por Marx a 200 pg/ml para considerar como bajo el riesgo de desarrollo de OMB⁽²³⁴⁾. Plantean además, la suspensión del BP hasta recuperar valores que superen los 150-200 pg/ml, considerando que se produce un aumento de aproximadamente 2,5 pg/ml por mes de descanso. Al igual que Kunchur y cols.⁽²³⁴⁾, Lazarovici enfatiza en la idea de que esta prueba debe ser empleada para identificar a personas en riesgo, pero no como indicador definitivo en cuanto a la predicción del desarrollo de la OMB⁽²³⁵⁾. El trabajo de Kwon y cols. determinó la existencia de una correlación positiva entre la

gravedad de las lesiones y la evaluación del riesgo utilizando los valores de CTXs⁽²³⁶⁾. Su empleo por otro lado, ha sido cuestionado por otros autores y no avalan su utilización con este propósito^(237,238), ya que valores inferiores a 150 pg/ml son considerados índices de la eficacia terapéutica de los BP. Además es una prueba que aporta valores cuya variabilidad depende de factores tales como la edad, sexo, consumo de alcohol, tabaco, ejercicio, ritmos circadianos, tipo de test empleado, etc. Por tanto, sería preciso realizar investigaciones más amplias, que puedan validar el empleo en la práctica clínica de este marcador como predictor de riesgo de la OMB. Otros autores, abren la puerta hacia la utilización de otro tipo de marcadores como la fosfatasa alcalina sérica⁽²³⁵⁾.

El cese del tratamiento es otra de las posibilidades que se han barajado, bajo el supuesto de que la interrupción del tratamiento podría favorecer la curación de los tejidos blandos y óseos. Sin embargo, esta opción sigue siendo controvertida, dado que el fármaco permanece en el organismo durante años y a que el riesgo de progresión de la enfermedad maligna de base excede los potenciales beneficios en la mayoría de los casos⁽¹⁰⁷⁾. Pese a ello, el potencial efecto beneficioso de la suspensión del fármaco ha sido sugerido y la decisión de suspender el tratamiento debe realizarse de manera individualizada. Es aceptada el cese, en aquellos casos en los que el paciente deba ser sometido a procedimientos quirúrgicos extensos, con factores de riesgo añadidos, siempre que el estado general del paciente lo permita⁽¹¹³⁾.

3. JUSTIFICACIÓN

La incidencia de algunos tumores ha aumentado progresivamente en los últimos años; de este modo, se calcula que en el año 2020 se diagnosticarán cerca de 250.000 casos nuevos de cáncer en España⁽²³⁹⁾. Todo ello hace presuponer que el número de pacientes en tratamiento con BFs podría aumentar.

La OMB es un serio efecto adverso asociado a la terapia con BFs, especialmente en pacientes con patología tumoral de base. La importancia de esta entidad, deriva de la alta morbilidad asociada a este tipo de lesiones, ya que la principal diferencia con otro tipo de osteonecrosis es su alta resistencia al tratamiento y su escasa tendencia a la curación. Además, su aparición repercute negativamente sobre la calidad de vida y supervivencia del paciente. La puesta en marcha de protocolos preventivos dirigidos a optimizar la salud oral del paciente que va a iniciar la terapia con estos fármacos ha ayudado a la disminución de su incidencia de forma significativa ^(223,225,226). Por tanto, el reconocimiento de los factores que puedan influir en su desarrollo es fundamental para la comprensión de su etiopatogenia y la elaboración de estrategias dirigidas a su prevención.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos principales

Como **objetivos principales** de esta investigación se encuentran:

- estimar la incidencia de la OMB en pacientes oncológicos en tratamiento con BFs intravenosos
- estimar la carga poblacional que supone la OMB en el área sanitaria de referencia.

4.2. Objetivos secundarios

Entre los **objetivos secundarios**, se hallan los que a continuación se detallan:

- identificar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de la enfermedad
- describir la historia natural de la OMB en estos pacientes.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Esta investigación, forma parte de un estudio más amplio titulado “Efectividad de un protocolo preventivo en el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares asociada al tratamiento con bifosfonatos (EPOMB)”, cuyo objetivo es cuantificar la efectividad de un protocolo dirigido a optimizar la salud oral de los pacientes que van a iniciar la terapia con BFs intravenosos en la prevención de la OMB asociada a su tratamiento. Para ello se diseñó un estudio observacional longitudinal con recogida de datos prospectiva y retrospectiva de información en dos cohortes independientes. Consta de una cohorte histórica incluida en el presente estudio, y una cohorte de seguimiento prospectivo, todavía en período de reclutamiento en la actualidad.

A continuación se detallan los aspectos específicos del estudio objeto de esta tesis:

5.1. Diseño del estudio

Estudio observacional de cohorte histórica.

5.2. Ámbito de estudio

Población atendida en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). Pertenece a la Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña del Servicio Galego de Saúde (SERGAS), que proporciona cobertura sanitaria a una población de 562.327 personas. El área sanitaria en la que se sitúa el CHUAC se organiza en cuatro zonas de asistencia: Betanzos, Carballo, A Coruña y Fisterra; además representa el hospital de tercer nivel para otras áreas como Ferrol y Lugo. Dicho complejo está formado por siete centros: Hospital A Coruña, Hospital “Teresa Herrera”, Hospital Marítimo de Oza, Hospital “Abente y Lago” y los Centros de Especialidades del Ventorrillo, Carballo y Betanzos⁽²⁴⁰⁾.

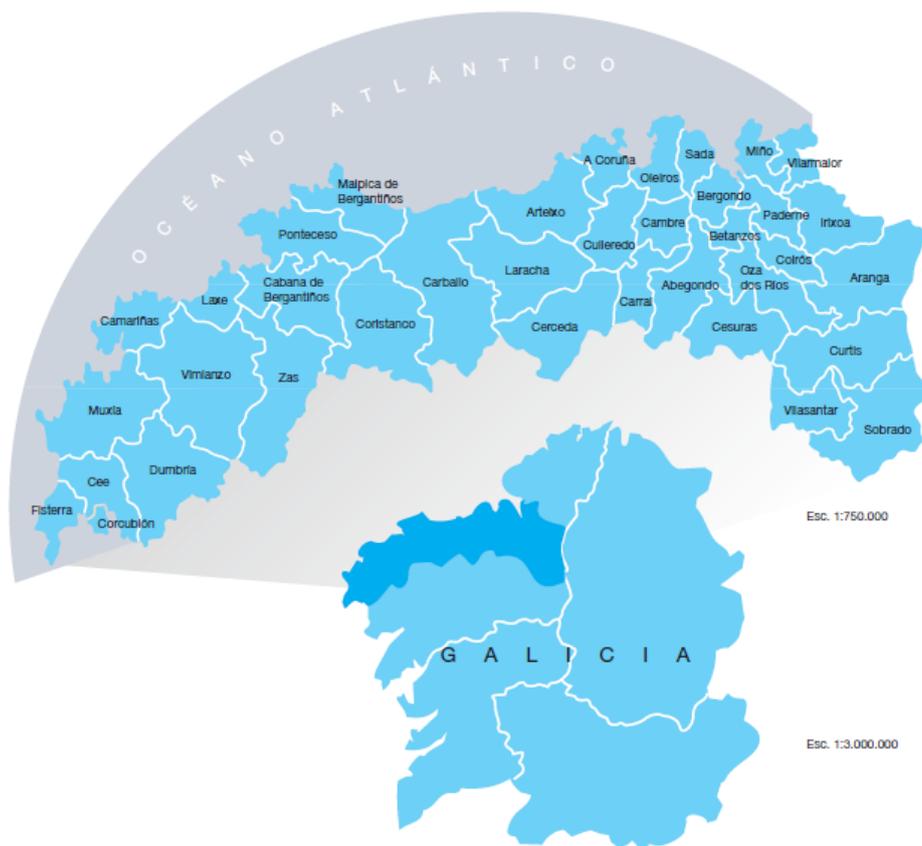


Figura 1: Municipios pertenecientes al área sanitaria de la Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña.⁽²⁴¹⁾

5.3. Período del estudio

Los participantes en el estudio fueron aquellos pacientes oncológicos que iniciaron o se encontraban en tratamiento con ácido zoledrónico entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014. Se trata del BF intravenoso prescrito por los servicios de referencia.

5.4. Selección de participantes

5.4.1. Pacientes incluidos en el estudio

Como candidatos a participar en el estudio fueron seleccionados aquellos pacientes que habían recibido o estaban recibiendo tratamiento con BFs intravenosos durante este período, procedentes de los Servicios de Urología, Hematología y Oncología del CHUAC. Los pacientes elegibles fueron identificados a través de la base de datos del Servicio de Farmacia Hospitalaria

del CHUAC. La información facilitada abarca el periodo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2014.

5.4.2. Definición de la cohorte

Como participantes en el presente estudio, fueron seleccionados todos aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión que a continuación se detallan.

5.4.2.1. Criterios de inclusión

- Ser mayor de edad.
- Pacientes oncológicos que hubiesen recibido al menos una dosis de BFs intravenosos.
- Aceptación de participación en el estudio según aprobación del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia (CEIC): firma del consentimiento informado (Anexo I).

5.4.2.2. Criterios de exclusión

- Cáncer y/o metástasis a nivel oral.
- Radioterapia a nivel de los huesos maxilares.
- Osteonecrosis u osteomielitis a nivel oral, no asociada a la ingesta de BFs.

5.5. Condiciones de interés y otras variables.

Tras la selección de pacientes a participar en el estudio, atendiendo al cumplimiento de los criterios previamente definidos, la recogida de información fue registrada en un cuaderno de recogida de datos (CRD) (Anexo III).

Los datos y variables de interés fueron obtenidos mediante la revisión retrospectiva de la historia clínica de los participantes, disponible en los Archivos del CHUAC, tanto en formato digital como estándar. Esta revisión fue realizada en las dependencias del Servicio de Archivos Clínicos adecuadas a tal propósito.

A continuación se detallan las condiciones de interés que fueron registradas:

1. Información demográfica: se registró información en relación a variables demográficas tales como edad y sexo y hábitos del paciente tales como el consumo de alcohol, tabaco o drogas. Así mismo fue recogido el servicio prescriptor del fármaco.

2. Antecedentes personales y comorbilidades: se prestó atención al tipo de cáncer que padecía el paciente, fecha de su diagnóstico y la existencia o no de metástasis óseas. Además, se informó sobre la patología de base concomitante, lo cual permitió elaborar un índice siguiendo la escala de morbilidad de Charlson (Anexo IV)^(242,243).

3. Tratamientos asociados: en este sentido, se recogió información sobre la administración de corticoides, otros fármacos antirresortivos tales como el denosumab, fármacos antiangiogénicos, así como si recibieron quimioterapia u hormonoterapia. Se informó sobre el tipo, dosis y pauta de administración, fecha de inicio y finalización de los tratamientos cuando estos fueron empleados de forma concomitante.

4. Tratamiento con BFs: en relación al ácido zoledrónico, la dosis, indicación, posología y fecha de inicio del tratamiento y, en su caso, la fecha de finalización fueron los datos de interés. En aquellos pacientes que previamente recibieron otros BFs de forma previa al diagnóstico del cáncer, se registró además el tipo de fármaco.

5. Lesiones de OMB: la aparición de lesiones de osteonecrosis fue el principal evento de interés. En caso de producirse, se recogieron los siguientes datos:

- fecha de presentación
- duración del tratamiento con BFs previo a su inicio
- número de lesiones
- localización
- factor desencadenante
- tratamiento recibido

- evolución de la lesión hasta el momento de la finalización de la recogida de datos.

5.6. Seguimiento

El seguimiento de los individuos seleccionados incluye desde la fecha de inicio del tratamiento con BFs hasta el 31 de diciembre de 2015 (fecha de cierre del estudio) para garantizar así la posibilidad de al menos un año de seguimiento en los pacientes más recientes.

En aquellos pacientes que desarrollaron OMB (principal evento de interés) o que fallecieron antes de la finalización del estudio, el seguimiento fue realizado hasta la fecha de aparición del evento o de éxitus.

5.7. Consideraciones sobre el tamaño muestral

Asumiendo una incidencia acumulada de 6,1%⁽¹⁰⁰⁾ y con un nivel de confianza del 95%, se necesita incluir **151** individuos para poder dar respuesta al objetivo principal del trabajo con una precisión de +/- 3.5%.

5.8. Plan de análisis

En línea con los objetivos del estudio, el plan de análisis incluirá los siguientes elementos:

1. Estimación de la incidencia de OMB en relación a las personas/año de seguimiento y su intervalo de confianza del 95%
2. Descripción de las variables cuantitativas, como media y desviación típica o mediana y rango en función de su distribución, y las cualitativas mediante proporciones
3. Representación gráfica de la incidencia acumulada de OMB a lo largo del seguimiento y análisis complementario de riesgos competitivos (mortalidad)
4. Identificación univariada de factores asociados con la aparición de OMB. Se utilizará el test t-Student (o equivalente no paramétrico) y el test Chi-cuadrado en función del tipo de variable.
5. Construcción de un modelo de regresión logística para identificar factores

asociados independientemente con el enlace de interés (aparición de la OMB)

6. Construcción de un modelo multivariado de riesgos competitivos (el riesgo competitivo es muerte) para identificar factores asociados independientemente con el enlace de interés (aparición de la OMB)
7. Estimación de la incidencia de la enfermedad (OMB) en la población; se considerará como denominador la población adulta de las áreas sanitarias de A Coruña. Se asume que, debido a la complejidad de esta condición, todos los casos de OMB de estas áreas se derivan al servicio de Maxilofacial del CHUAC. Es posible que esto no sea cierto en el 100% de los casos por lo que el sesgo, en caso de existir, tenderá a infraestimar la incidencia real de esta complicación.

5.9. Aspectos éticos y legales

El estudio cumplió los requisitos ético-legales pertinentes en relación a toda investigación clínica realizada en humanos, entre los que se encuentran:

1. Consentimiento informado: como se ha indicado, el estudio forma parte de un estudio más amplio. En el marco de la aprobación del mismo, en todos los sujetos en los que se estableció contacto clínico se obtuvo el consentimiento informado. Todos los sujetos fueron informados debidamente sobre los objetivos, los métodos, las ventajas previstas y los posibles riesgos inherentes al estudio, así como la posible abstención de participar en éste o retiro de su aprobación en cualquier momento. Tras ello, los sujetos entregaron por escrito un consentimiento informado previa participación en el programa, siendo necesaria la autorización del tutor o representante legal en caso de presentar algún tipo de incapacidad.

Se entregó al paciente un documento informativo (ver Anexo I), redactado en lenguaje no técnico y de manera sencilla, con los objetivos genéricos del estudio, su importancia para la investigación y el motivo por el que era necesario la participación de las personas. Junto con dicho documento se entregó la hoja de Consentimiento Informado (ver Anexo II) que hubieron de cubrir y firmar para dar consentimiento en la participación del estudio.

Si el estado físico o psíquico de la persona seleccionada para la investigación le impidiese comprender la información y dar su consentimiento, el documento fue entregado a la persona vinculada a él por razones familiares o de hecho (Consentimiento por Representación).

2. Hoja de información del estudio: este documento, fue entregado a los participantes en el estudio, previamente a la firma del consentimiento informado. Fue redactado de manera sencilla y con términos comprensibles, recogiendo los objetivos genéricos del estudio, el motivo e importancia de su participación en el estudio, además de solventar las posibles dudas de los pacientes acerca del mismo. (Anexo I)

3. Clasificación del estudio por el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): el estudio titulado “Efectividad de un protocolo preventivo en el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares asociada al tratamiento con bifosfonatos”, fue clasificado como Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP) por dicha agencia (Anexo V).

4. Aprobación del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia: el estudio fue enviado a valoración por dicho comité, emitiendo un informe favorable. (Anexo VI).

5. Permiso de la Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña: se puso en su conocimiento, la puesta en marcha del estudio en el Servicio de Cirugía Maxilofacial y se solicitó autorización para proporcionar al investigador principal acceso a las historias clínicas de los pacientes tanto en formato electrónico como estándar y para la realización de la exploración odontológica a los participantes. (Anexo VII)

6. Confidencialidad de datos e información: el desarrollo del proyecto se realizó respetando las Normas de Buena Práctica Clínica, los principios éticos fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometieron a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio fuese separado de sus datos de identificación personal, asegurando el anonimato de dichos pacientes; respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

Los datos clínicos de los pacientes fueron recogidos por el investigador en el CRD específico del estudio. Cada CRD está codificado, protegiendo la identidad del paciente (Anexo III).

6. RESULTADOS

6.1. Características generales de los pacientes incluidos

Los datos provenientes de la base del Servicio de Farmacia Hospitalaria del CHUAC, aportaron información sobre un total de 278 individuos. De ellos, fueron descartados 52 ya que no presentaban patología oncológica de base. Asimismo, fueron eliminados 20 individuos en los que el tratamiento o seguimiento de su enfermedad no fue realizado íntegramente en los Servicios de Urología, Hematología u Oncología del CHUAC. Finalmente fueron incluidos en el estudio un total de 206 pacientes.

La edad media de los individuos incluidos durante el período de estudio fue de $65\pm 12,9$ años, con edades comprendidas entre los 34,5 y los 87,3 años. En estos pacientes, el diagnóstico del cáncer se produjo en torno a los $57,5\pm 13,3$ años de media (Tabla 6).

Atendiendo al momento en el que se inició el tratamiento con BFs, la media de edad se sitúa en torno a los $61\pm 13,1$ años. De ellos, el porcentaje de pacientes mayores de 65 años fue del 41,7%. En relación al sexo, la distribución fue de 158 mujeres y 48 hombres. El total de fumadores en la muestra fue del 10,7 % y consumidores activos de alcohol un 1,5 %.

En cuanto a la patología concomitante, el 27% de los pacientes eran diabéticos. Los valores obtenidos para el cálculo del índice de comorbilidad de Charlson crudo y ajustado por edad fueron del $5,3\pm 1,9$ y $7,4\pm 2,2$ respectivamente.

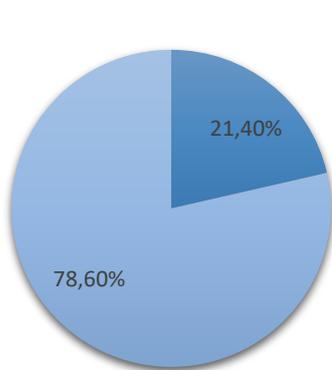
La mediana de seguimiento de los individuos incluidos en el estudio fue de 33,7 meses, oscilando entre un intervalo de 0,7 a 134,7 meses. Al final del seguimiento, fueron éxitos un 46,6 % de los individuos.

Tabla 6: Características generales de la muestra

	Media±DT	Mediana	Rango
Edad diagnóstico de cáncer, años (n=206)	57,5±13,3	56,9	25,2-84,4
Edad inclusión, años (n=206)	64,9±12,9	65,8	34,5-87,3
Edad fin de seguimiento (n=206)	64,6±12,9	65,3	34,3-86,8
Edad inicio tto. con zol., años	61,5±13,1	62,6	30,1-54,9
Tiempo de seguimiento, meses	38,5±26,7	33,7	0,7-134,7
Comorbilidad			
Charlson crudo	5,3±1,9	6	2-10
Charlson ajustado	7,4±2,2	7	2-13
	n	%	
Grupo de inicio de tto.con zol.> 65 años	86	41,7	
Sexo: mujer	158	76,7	
Fumador	22	10,7	
Alcohol	3	1,5	
Diabetes mellitus	27	13,1	
Éxitus	96	46,6	

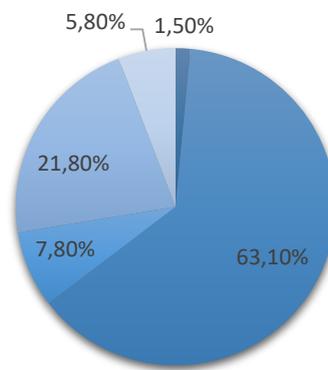
Tto: tratamiento; zol: ácido zoledrónico.

En la mayoría de los individuos incluidos en el estudio, el Servicio de Oncología fue el prescriptor del tratamiento con BFs (162 pacientes (78,6 %)). La mayor parte de los pacientes, presentaban como enfermedad neoplásica de base cáncer de mama (63,1%) y MM (21,5%); en menor proporción se encontraron los pacientes con cáncer prostático (7,8%), pulmón (1,5%) y otros tipos de tumores (Figuras 2 y 3).



■ Hematología ■ Oncología

Figura 2: Servicio prescriptor



■ pulmón ■ mama ■ próstata ■ mieloma múltiple ■ otros

Figura 2: Patología oncológica de base

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento con ácido zoledrónico por vía intravenosa. En el 93,7 % de los casos dicho BF fue indicado para la prevención de eventos esqueléticos en pacientes con cáncer que presentaban metástasis óseas o MM con lesiones óseas. En los casos restantes fue indicado para el tratamiento de osteoporosis. El promedio de dosis recibidas por paciente fue de $25,7 \pm 19,2$ para los 166 individuos en los que este dato era conocido. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 24,3 meses con valores comprendidos entre 0,7 y 108,6 meses. De los 206 individuos, 177 recibieron únicamente ácido zoledrónico; los 29 restantes recibieron tratamiento con BF's orales previamente pudiendo recibir uno, dos o hasta tres fármacos diferentes a lo largo del tiempo. De ellos el fármaco más prescrito fue el alendronato. En estos pacientes, la indicación de tratamiento por vía oral fue la osteoporosis (Tabla 7).

Tabla 7: Tratamiento con bifosfonatos

	Media±DT	Mediana	Rango
Dosis zol. (n=166)	25,7±19,2	23	1-127
Tiempo de tto. con zol, meses (n=193)	28,3±20,8	24,3	0,7-108,6
	n	%	
Indicación del tratamiento con zol.			
Prevención de eventos esqueléticos	193	93,7	
Osteoporosis	13	6,3	
Tto en monoterapia con zol.	177	85,9	
Tto con otros BFs previos a zol.	29	14,1	
Distribución de los tratamientos previos con BFs (n=29)			
Alendronato	16	55,2	
Alendronato colecalciferol	7	24,1	
Ibandronato	6	20,7	
Risedronato	8	27,6	
Ranelato	3	10,3	
Número de diferentes BFs recibidos previos a zol.			
Un fármaco	22	10,7	
Dos fármacos	3	1,5	
Tres fármacos	4	1,9	

Tto: tratamiento; zol: ácido zoledrónico; BFs: bifosfonatos

Del total de la muestra, aproximadamente la mitad de los pacientes (49,5%) habían recibido quimioterapia previa a la administración de ácido zoledrónico, y un porcentaje ligeramente inferior, tratamiento hormonal (46,6%). En cuanto a los tratamientos recibidos de manera concomitante a la administración de BFs, 87 pacientes recibieron tratamiento con corticoides durante un tiempo medio de nueve meses y medio aproximadamente. El tratamiento hormonal concomitante fue pautado en 125 pacientes y sólo un paciente recibió tratamiento con otro antirresortivo (denosumab). El tratamiento con antiangiogénicos fue prescrito en un total de 79 pacientes con un tiempo medio de tratamiento de 15,2 meses (Tabla 8).

Tabla 8: Tratamientos asociados.

	n (%)	Media \pm DT	Mediana	Rango
Antirresortivos	1 (0,5)			
Quimioterapia previa	102 (49,5)			
Hormonoterapia previa	96 (46,6)			
Corticoterapia concomitante	87 (42,2)			
Tiempo medio de tratamiento, meses		9,4 \pm 13,0	4,1	0,7 \pm 84,1
Antiangiogénicos concomitantes	79 (38,3)			
Tiempo medio de tratamiento, meses		15,2 \pm 15,5	8,6	0,03-86,6
Quimioterapia concomitante	175 (85,0)			
Tiempo medio de tratamiento, meses		25 \pm 22,7	18,4	0,7-112,9
Hormonoterapia concomitante	125 (60,7)			
Tiempo medio de tratamiento, meses		34,6 \pm 27,9	29,4	0,3-113,0

6.2. Análisis de la incidencia de OMB

En el estudio de la incidencia acumulada de OMB a lo largo del seguimiento, siguiendo la metodología de riesgos competitivos (tomando éxitos como el riesgo que compite con OMB), encontramos que la probabilidad de desarrollar OMB a los dos años de tratamiento es de 2,5% y a los 5 años aumenta hasta 10%, manteniéndose estabilizada posteriormente años (Tabla 9 y Figura 4).

Tabla 9: Incidencia acumulada

Tiempo (meses)	6	12	24	36	48	60	96	120	132
OMB	0,48	0,48	2,54	4,31	8,27	10,08	13,24	13,24	13,24
Éxitos	6,31	12,14	23,83	32,99	41,75	46,53	61,33	72,45	72,45
Vivo sin OMB	93,20	87,38	73,63	62,69	49,98	43,39	25,43	14,30	14,30

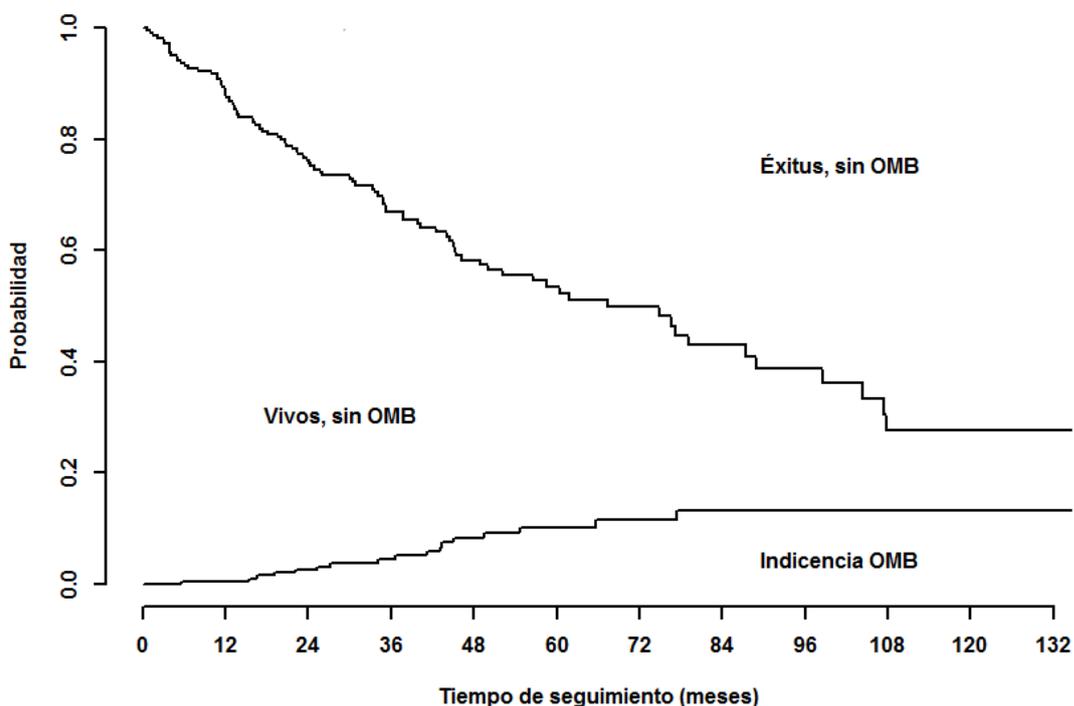


Figura 3: Incidencia acumulada de OMB mediante análisis de riesgos competitivos

Para el cálculo de las tasas de incidencia de OMB durante el período de seguimiento, se utilizó como denominador la población del área sanitaria perteneciente a la Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña. Los datos poblacionales fueron obtenidos a partir de la base del Instituto Nacional de Estadística (INE), teniendo en cuenta los años incluidos en el período de estudio.

La incidencia poblacional anualizada en el período estudiado fue de 0,68 por cada 100.000 personas/año, con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 0.677-0.683.

Se observa que existe un aumento progresivo de las tasas de incidencia desde el año 2012 (0,18 por cada 100.000 personas/año) llegando a un valor máximo en 2014, del 1,45, descendiendo prácticamente a la mitad en el año 2015 (0,73). Si analizamos estos valores por sexo, en general las tasas de incidencia son más elevadas en mujeres, a excepción del año 2014 (Figura 5 y Tabla 10).

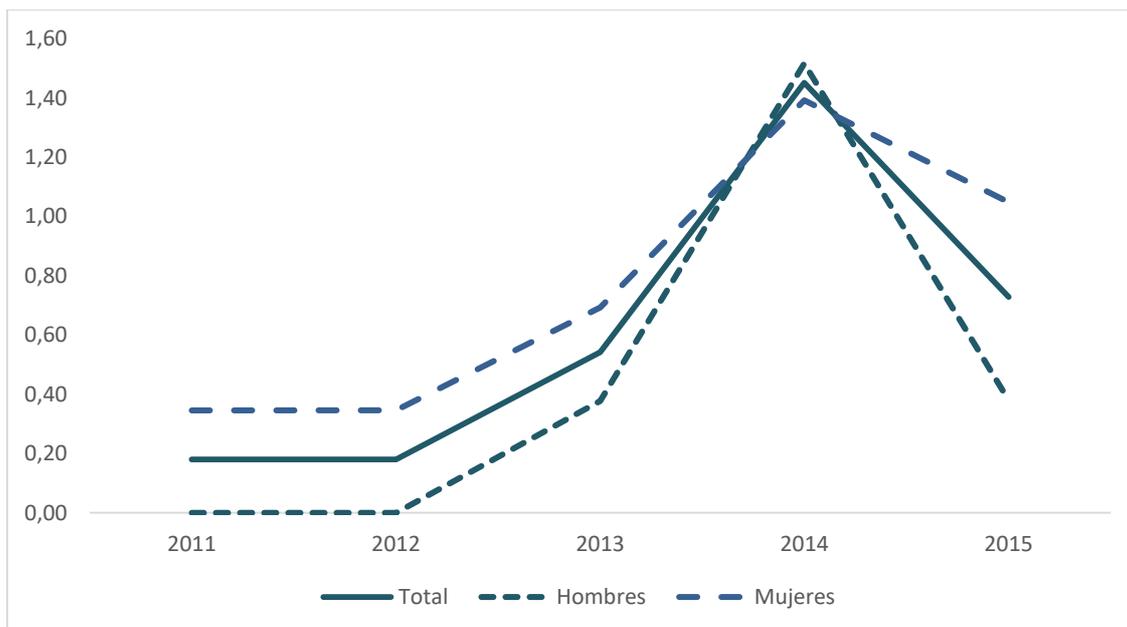


Figura 4: Tasas de incidencia

Tabla 10: Tasas de incidencia (TI: 100 000 personas/año)

Año	2011	2012	2013	2014	2015
Hombres	0,00	0,00	0,38	1,52	0,38
Mujeres	0,35	0,35	0,69	1,39	1,05
Total	0,18	0,18	0,54	1,45	0,73

6.3. Factores asociados a la aparición de OMB

Durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2015, de los 206 pacientes, 17 desarrollaron OMB es decir, un 8,3 % (IC 95%=4,5-12,1). Comparando ambos grupos en función del desarrollo o no de las lesiones, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la media de edad de los individuos incluidos en el estudio, edad de diagnóstico de cáncer, edad al inicio del tratamiento con BFs (incluidos el grupo de pacientes con edades por encima de los 65 años). Tampoco se observaron diferencias en relación al sexo ni al consumo de

alcohol. El consumo de tabaco y el índice de Charlson crudo alcanzaron valores próximos a la significación. Por otro lado, la única variable que parece estar en relación con la presencia de OMB es éxitus (fallecimiento), con un valor de significación del 0,04 (Tabla 11).

Tabla 11: Características generales de la muestra (resultados expresados en n (%) salvo que se indique otra cosa).

	n=206	No OMB (n= 189)	Si OMB (n=17)	
	Media±DT	Media±DT	Media±DT	p-valor
Edad diagnóstico de cáncer, años (n=201)	57,5±13,3	57,5±13,2	57,1±13,9	0,812
Edad inclusión ,años	64,9±12,9	65,1±12,9	64,3±13,5	0,774
Edad fin de seguimiento, años	64,6±12,9	64,8±12,8	63,4±13,6	0,698
Edad inicio tto. con zol, años	61,5±13,1	61,5±13,1	60,4±13,8	0,716
Edad al diagnóstico de OMB			63,4±13,6	
Tiempo de seguimiento, meses	38,5±26,7	38,7±27,4	36,6±18,9	0,792
Comorbilidad				
Charlson crudo	5,3±1,9	5,4±1,9	4,8±1,8	0,071
Charlson ajustado	7,4±2,2	7,4±2,2	6,7±2,0	0,206
	n (%)	n (%)	n (%)	p-valor
Grupo de inicio de tto.con Zol > 65, años	86(41,7)	81 (42,9)	5 (29,4)	0,282
Sexo: mujer	158 (76,7)	147 (77,8)	11 (64,7)	0,236
Fumador	22 (10,7)	18 (9,5)	4 (23,5)	0,091
Alcohol	3 (1,5)	2 (1,1)	1 (5,9)	0,229
Diabetes mellitus	27 (13,1)	27 (14,3)	0 (0)	0,136
Éxitus	96 (46,6)	92 (48,7)	4 (23,5)	0,046

Tto: tratamiento; zol: ácido zoledrónico

En función del servicio prescriptor del fármaco o la patología oncológica de base, tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 12).

Tabla 12: Patología oncológica de base en los pacientes estudiados y en función del desarrollo o no de OMB

	Global (n=206)	No OMB (n=189)	Si OMB (n=17)	p-valor
Servicio				0,369
Hematología	44 (21,4)	39 (20,6)	5 (29,4)	
Oncología	162 (78,6)	150 (79,4)	12 (70,6)	
Tipo cáncer				-
Pulmón	3 (1,5)	3(1,6)	0	
Mama	130 (63,1)	122(64,6)	8 (47,1)	
Próstata	16 (7,8)	13(6,9)	3 (17,6)	
MM	45 (21,8)	39 (20,6)	6 (35,3)	
Otros	12 (5,8)	12 (6,3)	0	

Teniendo en cuenta el tratamiento con BFs, la media de dosis de ácido zoledrónico parece ser ligeramente superior en el grupo que desarrolló OMB y en todos estos pacientes la indicación del tratamiento se asoció a la presencia de lesiones óseas metastásicas o asociadas a MM. En cualquier caso, no fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas en relación al desarrollo de OMB, ni tampoco teniendo en consideración otras variables tales como el tiempo de tratamiento o el tratamiento previo con otros BFs (Tabla 13).

Tabla 13: Tratamiento con bifosfonatos (resultados expresados como n (%) a menos que se indique otra cosa

	Global (n=206)	NO OMB (n=189)	SI OMB (n=17)	
				p-valor
Dosis zol. [media±DT] (n=166)	25,7±19,2	25,4±19,7	29,1±13,9	0,501
Tiempo de tratamiento con zol, meses [media±DT] (n=193)	28,3±20,8	28,4±21,4	27,9±12,9	0,571
				p-valor
Indicación del tratamiento con zol.				0,607
Prevención de eventos esqueléticos	193 (93,7)	176 (93,1)	17 (100)	
Osteoporosis	13 (6,3)	13(6,9)	0	
Tratamiento con BFs (n=206)				0,477
Sólo con zol.	177 (85,9)	161 (85,2)	16 (94,1)	
Otros BFs previos a zol.	29(14,1)	28 (14,8)	1 (5,9)	
Tratamiento con otros BFs (n=29)				
Alendronato	16 (55,2)	16 (8,5)	0	0,372
Alendronato colecalciferol	7 (24,1)	7 (3,7)	0	1
Ibandronato	6 (20,7)	5 (2,6)	1 (5,9)	0,408
Risedronato	8 (27,6)	8 (4,2)	0	1
Ranelato	3 (10,3)	3 (1,6)	0	1
Suma de BFs recibidos previos a zol. (n=206)				0,301
Un fármaco	22 (10,7)	21 (11,1)	1 (5,9)	
Dos fármacos	3(1,5)	3 (1,6)	0	
Tres fármacos	4 (1,9)	4 (2,1)	0	

Tto: tratamiento; zol: ácido zoledrónico

El tratamiento con quimioterapia previa alcanzó límites próximos a la significación en relación al desarrollo de la OMB. En cuanto a los tratamientos recibidos de manera concomitante, para ninguno de ellos se encontraron diferencias estadísticamente significativas, salvo para el tiempo de tratamiento con antiangiogénicos (Tabla 14).

Tabla 14: Tratamientos asociados (n=206 (%), salvo que se indique otra cosa).

	Global (n=206)	NO OMB (n=189)	SI OMB (n=17)	p-valor
Antirresortivos	1 (0,5)	1 (0,5)	0	1
Quimioterapia previa	102 (49,5)	97 (51,3)	5 (29,4)	0,083
Hormonoterapia previa	96 (46,6)	88 (46,6)	8 (47,1)	0,969
Corticoterapia concomitante	87 (42,2)	79 (41,8)	8 (47,1)	0,674
Tiempo medio de tto., meses [media ±DT](n=83)	9,4±13,0	9,3±13,2	9,9±12,3	0,580
Antiangiogénicos	79 (38,3)	71 (37,6)	8 (47,1)	0,441
Tiempo medio de tto., meses [media ±DT]	15,2±15,5	13,8±13,3	28,8±25,9	0,039
Quimioterapia concomitante	175 (85)	160 (84,7)	15 (88,2)	1
Tiempo medio de tto., meses [media ±DT](n=174))	25±22,7	23,8±21,5	37,5±30,6	0,128
Hormonoterapia concomitante	125 (60,7)	114 (60,3)	11 (64,7)	0,723
Tiempo medio de tto., meses [media ±DT](n=126)	34,6±27,9	33,9±28,3	39,7±23,6	0,266

Tto: tratamiento

Para conocer qué factores pueden influir en el desarrollo de OMB se utilizó regresión logística univariante (Tabla15) y multivariante (Tabla16).

En la Tabla 15, se observa una tendencia a un mayor riesgo de OMB asociado al sexo masculino (OR= 1,91), a ser fumador (OR=2,92) y a consumir alcohol (OR= 5,84), si bien ninguna de estas tendencias alcanza significación estadística ($p>0,05$ en todos los casos).

En cuanto a los tratamientos prescritos, el hecho de recibir corticoterapia, quimioterapia, hormonoterapia o antiangiogénicos concomitantes muestran una tendencia a aumentarla probabilidad de tener OMB, tendencia que, de nuevo, en ningún caso alcanza la significación estadística. Por otro lado, se objetivó que las únicas variables que se asocian de forma estadísticamente significativa con la presencia de OMB son el tiempo de tratamiento con quimioterapia concomitante y el tiempo de tratamiento con antiangiogénicos. A medida que aumenta el tiempo con dichos tratamientos, aumenta la probabilidad de desarrollar OMB.

Tabla 15: Variables asociadas a la presencia o no de OMB

	OR	IC (95%)	p-valor
Edad de inclusión	0,99	0,96-1,03	0,810
Edad diagnóstico del cáncer	0,99	0,96-1,03	0,891
Edad fin de seguimiento	0,99	0,95-1,03	0,677
Edad de inicio zoledronato	0,99	0,96-1,03	0,722
Grupo de edad inicio zol.			
Edad de inicio de zol < 65 años	1		
Edad de inicio de zol ≥ 65 años	0,56	0,19-1,64	0,287
Sexo			
Mujer	1		
Hombre	1,91	0,67-5,47	0,228
Fumador			
No	1		
Si	2,92	0,86-9,91	0,085
Alcohol			
No	1		
Si	5,84	0,50-68,00	0,159
Charlson crudo	0,86	0,67-1,10	0,245
Charlson ajustado	0,86	0,69-1,07	0,184
Tipo de cáncer			
mppo	1		
MM	2,09	0,73-6,02	0,167
Tto. con más BFs que zol	0,36	0,46-2,82	0,330
Número de dosis de zol	1,01	0,98-1,03	0,500
Tiempo de tto. con zol (meses)	0,99	0,97-1,02	0,921
Corticoterapia	1,24	0,46-3,35	0,675
Tiempo medio de tto. con corticoides	1	0,95-1,06	0,904
Quimioterapia previa	0,39	0,13-1,17	0,092
Quimioterapia concomitante	1,36	0,29-6,26	0,694
Tiempo de tto. con quimioterapia concomitante	1,02	1,02-1,04	0,028
Hormonoterapia previa	1,02	0,38-2,76	0,969
Hormonoterapia concomitante	1,21	0,43-3,40	0,723
Tiempo de tto. con hormonoterapia concomitante	1	0,99-1,03	0,507
Antiangiogénicos	1,47	0,54-4	0,444
Tiempo de tto. con antiangiogénicos	1,04	1,01-1,07	0,017

OR: odds ratio; ref: referencia; zol: ácido zoledrónico; MM: mieloma múltiple; mppo: cáncer de mama, próstata, pulmón y otros; tto:tratamiento

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística ajustando por aquellas variables sociodemográficas, de comorbilidad y tratamiento que resultaron significativas en el análisis univariado o con relevancia clínica. Se observa que ninguna de ellas presenta efecto independiente para predecir la OMB. Al igual que se observaba en el análisis univariante el sexo masculino tiene mayor probabilidad de desarrollar OMB que el femenino (OR= 2,36) y a mayor tiempo de tratamiento con quimioterapia concomitante y antiangiogénicos, aumenta la probabilidad de desarrollo de OMB (Tabla 16).

Tabla 16: Modelo de regresión logística múltiple para predecir OMB según variables sociodemográficas, de comorbilidad y tratamiento

	OR	IC (95%)	p-valor
Edad inicio zol	0,99	0,95-1,03	0,618
Sexo (ref: mujer)	2,36	0,59-9,46	0,227
Charlson crudo	0,92	0,59-1,41	0,692
Tipo de cáncer (ref: mppo)	0,97	0,13-7,06	0,975
Corticoterapia (ref: no)	1,06	0,32-3,44	0,929
Tiempo de Qt concomitante	1,02	0,99-1,04	0,142
Tiempo de tto. con antiangiogénico	1,02	0,99-1,06	0,145

Ref: referencia; mppo: cáncer de mama, próstata, pulmón y otros; Qt: quimioterapia; tto: tratamiento

6.4. Análisis de supervivencia específica

Aunque la regresión logística tiene ciertas ventajas (sencillez en la interpretación y estimadores que ofrece entre otras), debido a sus limitaciones en la situación recogida en este trabajo (tiempos de seguimiento muy diferentes entre los participantes e impacto importante del riesgo competitivo de muerte) se ha realizado el análisis de riesgos competitivos que se presenta a continuación.

Según el análisis univariante de riesgos competitivos (Tabla 17), la única variable que mostró significación estadística fue el tiempo con tratamiento con antiangiogénicos: a mayor tiempo de tratamiento, aumenta la posibilidad de desarrollo de OMB. Las variables que se encuentran en el límite de la significación son el consumo de tabaco y alcohol, el Charlson ajustado, el

diagnóstico de MM y el haber recibido quimioterapia previa, variables que se consideran en el análisis multivariado con el mismo procedimiento (Tabla 18)

Tabla 17: Análisis de regresión univariante siguiendo metodología de riesgos competitivos (evento de interés=OMB)

	SHR	Análisis univariante IC (95%)	p-valor
Edad inclusión	0,99	0,96-1,03	0,94
Edad inicio zol	1	0,97-1,04	0,97
Edad fin seguimiento	0,99	0,96-1,03	0,82
Sexo			
Mujer	1		
Hombre	2,14	0,81-5,70	0,13
Hábito tabáquico			
No	1		
Si	2,76	0,88-8,60	0,08
Alcohol			
No	1		
Si	5,08	0,99-26,0	0,05
Charlson crudo	0,85	0,70-1,04	0,12
Charlson ajustado	0,87	0,73-1,03	0,09
Servicio			
Hematología	1		
Oncología	0,49	0,18-1,36	0,17
Tipo de cáncer			
mppo	1		
MM	2,62	0,975-7,03	0,05
Zol en monoterapia			
No	1		
Si	2,45	0,33-18,30	0,38
Suma de BFs además de zol.	0,44	0,09-2,16	0,31
Corticoides			
No	1		
Si	1,14	0,45-2,93	0,78
Tiempo de tto con corticoides	1	0,95-1,05	0,99
Qt previa			
No	1		
Si	0,38	0,14-1,06	0,06
Qt concomitante			
No	1		
Si	1,17	0,27-5,10	0,83
Tiempo tto Qt concomitante (meses)	1,01	0,98-0,99	0,14
Ht previa			
No	1		
Si	0,94	0,36-2,42	0,9
Ht concomitante			
No	1		
Si	1,02	0,98-0,38	0,97
Tiempo tto Ht concomitante (meses)	1	0,99-1,01	0,91
Antiangiogénicos			
No	1		
Si	1,46	0,57-3,74	0,43
Tiempo tto antiangiogénicos (meses)	1,03	1,01-1,05	<0,001

SHR: Subhazard ratio; Zol: ácido zoledrónico; mppo: cáncer de mama, próstata, pulmón y otros; MM: mieloma múltiple; tto: tratamiento; Qt: quimioterapia; Ht: hormonoterapia.

Ajustando por variables sociodemográficas, de comorbilidad y tratamiento (Tabla 18), se objetiva que ninguna de las variables muestra efecto independiente para predecir OMB, aunque se sigue manteniendo la tendencia observada en los modelos anteriores como que el sexo masculino, fumar, el tipo de cáncer (MM) al igual que recibir tratamiento con antiangiogénicos, aumentan dicha probabilidad.

Tabla 18: Análisis de regresión multivariante siguiendo metodología de riesgos competitivos, ajustando por variables sociodemográficas, de comorbilidad y tratamiento.

	Análisis multivariante		
	SHR	IC (95%)	P
Edad de inicio zol	0,99	0,96-1,03	0,73
Sexo: ref mujer	1,39	0,45-4,29	0,56
Fumador: ref no	2,77	0,81-9,48	0,11
Tipo de cáncer: ref mppo	1,57	0,44-5,60	0,48
Qt previa: ref no	0,47	0,17-1,30	0,15
Antiangiogénicos: ref no	1,63	0,46-4,04	0,58

SHR: subhazard ratio; Zol: ácido zoledrónico; Qt: quimioterapia

Ajustando por las variables anteriores y considerando el tiempo de tratamiento con antiangiogénicos, se observa que la única variable con efecto independiente para predecir OMB es el tiempo con tratamiento antiangiogénico (Tabla 19). A medida que aumenta la duración del tratamiento con antiangiogénicos se multiplica por 1,03 la probabilidad de desarrollar OMB, es decir, por cada mes de tratamiento, el riesgo se incrementa un 3%.

Aunque no presentan un efecto independiente, el hecho de ser fumador multiplica el riesgo de padecer OMB por 2,82 (IC= 0,77-10,37) y tener como diagnóstico con MM frente al resto de neoplasias (mama, próstata, pulmón y otros) multiplica dicho riesgo por 1,28 (IC= 0,37-4,35).

Tabla 19: Análisis de regresión multivariante siguiendo metodología de riesgos competitivos, ajustando por variables sociodemográficas, de comorbilidad y tiempo de tratamiento con antiangiogénicos.

	SHR	IC (95%)	p-valor
Edad de inicio zol	0,99	0,96-1,03	0,78
Sexo: mujer	1,43	0,44-4,60	0,55
Fumador: ref no	2,82	0,77-10,37	0,12
Tipo de cáncer: ref mppo	1,28	0,37-4,35	0,70
Qt previa ref no	0,45	0,16-1,27	0,13
Tiempo de tto con antiangiogénicos (meses)	1,03	1,01-1,05	0,014

SHR: subhazard ratio; zol: ácido zoledrónico; Qt: quimioterapia; tto: tratamiento

6.5. Análisis descriptivo de las lesiones de OMB

Fueron 17 los individuos que desarrollaron OMB, 11 mujeres y 6 varones. Cuatro de los 17, presentaron lesiones en dos localizaciones diferentes. Por tanto, fueron registradas un total de 21 lesiones (Tabla 20).

En muchos de los casos el factor desencadenante no fue conocido (68,8%). Cabe destacar que tres de estos pacientes desarrollaron las lesiones en localizaciones que presentaban implantes osteointegrados. Los implantes en estos pacientes habían sido colocados con anterioridad, incluso previamente al diagnóstico del cáncer y, en todo caso en un período anterior al inicio del tratamiento con BFs.

Tabla 20: Características de las lesiones de OMB

	OMB(n=17)
Número de lesiones de OMB	21
Pacientes con 1 lesión	13 (76,5)
Pacientes con 2 lesiones	4 (23,5)
Factor desencadenante (n=21)	
Exodoncia	5 (31,3)
Desconocido	16 (68,8)

En cuanto a la localización anatómica de las lesiones, su distribución fue similar en maxilar superior e inferior, aunque con predilección por los sectores posteriores en los que se concentraron 17 (81%) de las 21 lesiones. (Figura 6).

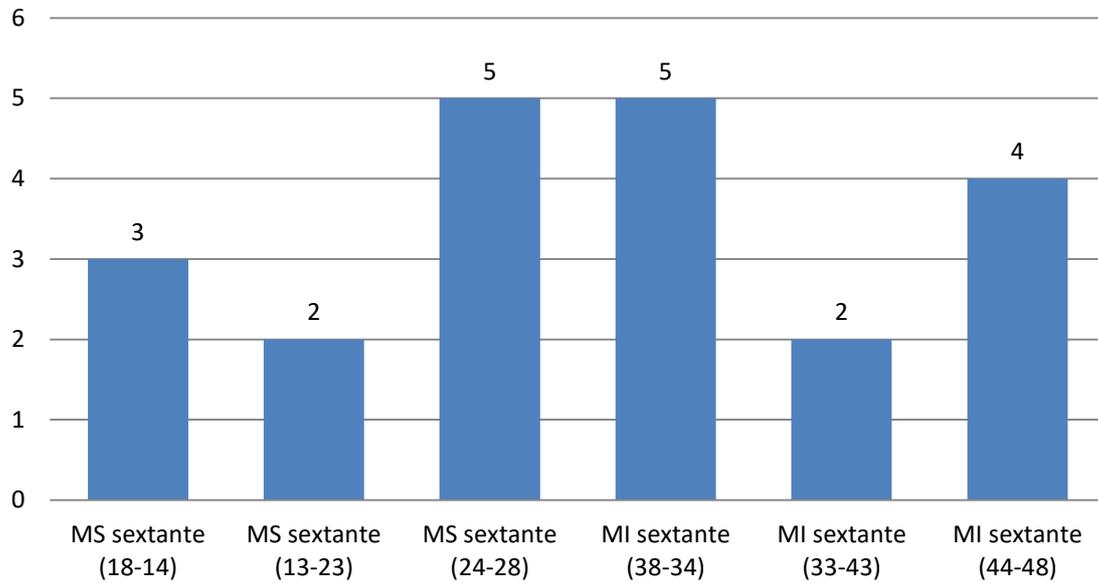


Figura 5: Localización de las lesiones de OMB

Atendiendo a las manifestaciones clínicas de la lesión y su estadiaje en el momento del diagnóstico, un 9,5 % (2 lesiones) presentaron estadio 0 y I respectivamente; el 76,2% (16 lesiones) estadio II y el 4.8 % (1 lesión) estadio III (Figura 7).

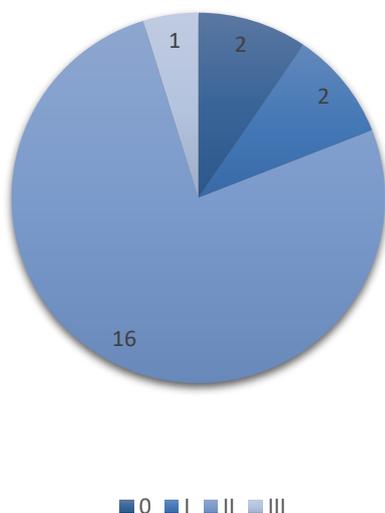


Figura 6: Estadios clínicos en el momento del diagnóstico

Por otro lado en cuatro de los pacientes las lesiones se desarrollaron cuando ya no estaban recibiendo el tratamiento con ácido zoledrónico de manera activa. Al resto de los pacientes, se les suspendió el tratamiento en el momento de diagnóstico de OMB (Tabla 21).

En cuanto al tratamiento recibido para las lesiones de OMB instauradas, todas ellas fueron tratadas con agentes antisépticos y antimicrobianos y en la mayoría (15 lesiones) también fueron prescritos antiinflamatorios no esteroideos. En nueve de las 21 lesiones se realizó un legrado de las mismas y en siete, se llevó a cabo la exéresis de secuestros óseos. La exodoncia de los dientes involucrados en la lesión se realizó en siete de los casos.

Tabla 21: Tratamiento recibido para las lesiones de OMB (resultados expresados como n (%))

	OMB (n=21)
Cese bifosfonato (n=17)	13(76,5)
Clorhexidina lesión	21(100)
Antibioterapia lesión	21(100)
AINES	15
Legrado lesión	9
Secuestrectomía	7
Exodoncia de dientes involucrados	7
Tratamiento no quirúrgico OMB	17
Tratamiento quirúrgico OMB	10

El tiempo medio de seguimiento de estas lesiones fue de $14,19 \pm 7,58$ meses. La resolución de esta patología se produjo en seis de las lesiones (lesiones en estadio inicial I y II), transcurriendo un tiempo medio $16,54 \pm 5,10$ meses para alcanzar la cicatrización de las mismas. De cinco lesiones que en el momento del diagnóstico presentaban estadio II, una de ellas evolucionó presentando manifestaciones clínicas correspondientes la estadio III, mientras que en cuatro de ellas se produjo una mejoría de los síntomas alcanzando el estadio I. En los casos en los que persistieron las lesiones, el estadio II fue el predominante (Tabla 22). En cuanto al tratamiento de las lesiones que

remitieron completamente, todas recibieron tratamiento médico y en dos casos además se procedió a la eliminación del sequestro óseo presente.

Tabla 22: Evolución de las lesiones de OMB (resultados expresados como n (%) a menos que se indique otra cosa).

	OMB (n=21)
Tiempo de seguimiento, meses [media \pm DT]	14,19 \pm 7,58
Resolución lesión	
Si	6 (28,6)
Tiempo para resolución de lesión, meses [media \pm DT]	16,54 \pm 5,10
Estadio no resolución lesión	14
Estadio 0	2 (14,3)
Estadio I	4 (28,6)
Estadio II	6 (42,8)
Estadio III	2 (14,3)

Por otro lado aunque el diagnóstico de todas las lesiones fue clínico, en 10 de los pacientes se realizó también el estudio anatomopatológico, observándose hallazgos histológicos compatibles con OMB (necrosis ósea e infiltrado inflamatorio). En cinco de las muestras se observó la presencia de *Actynomyces*.

7. DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo ha sido estimar la incidencia de OMB en pacientes oncológicos en tratamiento con BFs intravenosos en el CHUAC (ácido zoledrónico en nuestro medio) así como estimar la carga poblacional que supone esta entidad en el área sanitaria de referencia. Si bien existen estudios similares^(140,145,147,244,245), la mayor parte de ellos son referidos a otros países y en la actualidad no hemos detectado trabajos equivalentes en nuestro entorno.

Por otro lado, actualmente en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del CHUAC, se está llevando a cabo un estudio prospectivo dirigido a minimizar la incidencia de esta entidad. Con este objetivo, se ha desarrollado un protocolo interno a través del cual los pacientes oncológicos que van a iniciar tratamiento con ácido zoledrónico, son referidos al Servicio por los facultativos de los Servicios de Urología, Oncología y Hematología. Se evalúa su estado de salud oral, a través de una exploración física realizada por un odontólogo y una exploración radiológica mediante OPG. En base a los hallazgos, se realizan las oportunas recomendaciones al paciente sobre la necesidad de realizar exodoncias previo al inicio del tratamiento con BFs, tratamiento conservador de piezas viables y/o ajuste adecuado de prótesis presentes y se informa al paciente sobre la importancia de mantener un adecuado estado de salud oral. El seguimiento de estos pacientes idealmente es de dos años, pero dadas las características de esta población existen numerosas pérdidas durante el mismo. Como complemento a este protocolo preventivo, hemos creído necesario realizar este estudio para determinar las características de la población susceptible de desarrollar OMB y su incidencia; ello permitirá no sólo describir las características de esta población, desarrollando medidas preventivas específicas en base a este conocimiento, sino también cuantificar la eficacia de este nuevo protocolo. Por esta razón consideramos que los resultados son de relevancia.

En cualquier caso, la muestra del estudio cuenta con 206 pacientes obtenidos mediante la consulta de la base de datos de pacientes del Sistema de Gestión Integrada de la Farmacoterapia (prescripción electrónica integral) en el registro de Servicio de Farmacia Hospitalaria, sobre el ácido zoledrónico, único BF intravenoso disponible en CHUAC. Desde el 2009, este sistema está

completamente implantado, para la prescripción electrónica del fármaco a nivel hospitalario, pero no existe obligatoriedad para su utilización. Por tanto hay pacientes que reciben el fármaco y que pueden no estar registrados dado que el facultativo prescriptor pudo no emplear este sistema. Este hecho en términos de incidencia podría repercutir en que estaríamos infraestimando el número de pacientes en tratamiento con ácido zoledrónico y como consecuencia, la posibilidad de desarrollar OMB. Por otro lado, también puede influir en la distribución de la muestra, en relación a la patología oncológica de base. De este modo el hecho de que más de la mitad de los individuos incluidos tenga como diagnóstico el cáncer de mama, puede ser un reflejo de que los facultativos especialistas en esta patología son los que posiblemente más empleen el sistema electrónico para la prescripción.

En este sentido, la utilización universal de este sistema para la prescripción del ácido zoledrónico en nuestro ámbito, evitaría las pérdidas de información o de seguimiento adecuado de los pacientes y facilitaría la recogida de datos en relación al número de dosis y duración del tratamiento, factores dependientes del fármaco que se han considerado de importancia en el desarrollo de la OMB^(108,140,141).

Por otro lado y de acuerdo con otros autores^(246,247), a un nivel más amplio, la estandarización en el sistema de registros de OMB sería deseable, pues conllevaría una homogeneidad de la información y facilitaría la realización de estudios fácilmente comparables, que aporten datos sobre aspectos poco claros hasta el momento como son su verdadera incidencia o su etiopatogenia.

En la muestra analizada en este estudio se determinó la incidencia acumulada y la tasa de incidencia para el desarrollo de la OMB. Como ya hemos citado, la verdadera incidencia de OMB es desconocida, alcanzando valores dentro de un amplio rango, entre el 0 y 27,5%, como describen Kuhl y cols.⁽²⁴⁷⁾ en su trabajo basado en la revisión de diferentes estudios. Esta amplia variabilidad en los valores de la incidencia puede ser debida a que su estimación está fundamentada en una serie de estudios con características diferentes en cuanto a tipo de población estudiada (patología que motiva la prescripción del fármaco), diseño prospectivo o retrospectivo del estudio con

períodos de seguimiento variables, implementación o no de medidas preventivas, así como el tipo de BF recibido, dosis y pauta de administración, sin olvidarnos de la variación atribuible a las diferencias en cuanto al criterio diagnóstico. Este conjunto de factores podría repercutir en las variaciones observadas entre los diferentes estudios.

El porcentaje de pacientes que desarrollaron las lesiones durante el período de seguimiento del estudio fue de 8,3%, dato que está dentro del amplio abanico de valores que se han observado en otros trabajos ^(100,108,112) y, sobre todo, confirma que, en el contexto considerado en este estudio, la OMB no es en absoluto una rareza en estos pacientes y debe ser tomada en cuenta en el análisis de riesgos y beneficios esperados.

Por otro lado, para la estimación de la incidencia acumulada se empleó la metodología de riesgos competitivos. Este tipo de análisis permite ajustar por el hecho de que un paciente pueda experimentar durante el seguimiento otro evento diferente al evento de interés, que en nuestro caso es el desarrollo de OMB. Dichos eventos se conocen como riesgos competitivos, y pueden modificar la probabilidad de desarrollar la OMB durante el seguimiento; por ejemplo, que un paciente pueda morir sin desarrollar la osteonecrosis. Utilizando la metodología habitual de Kaplan-Meier, estos pacientes serían tratados como casos censurados y no serían eliminados del conjunto de pacientes en riesgo y en consecuencia puede producir resultados sesgados, pues se basa en la hipótesis de que la censura no es informativa, indicando que el paciente censurado tiene el mismo riesgo de desarrollar el evento de interés que aquellos que hayan completado el seguimiento y ofreciendo, por tanto, sobreestimaciones del riesgo real. Dado que la patología de base de la cohorte es el cáncer, el empleo de esta metodología es de especial interés, ya que la mortalidad es un desenlace frecuente entre estos pacientes. Esta metodología por tanto minimizaría la obtención de resultados sesgados derivados del hecho de que fallezcan antes de desarrollar la OMB.

De este modo, observamos que apenas aparece antes de los doce meses (sólo un caso) tras el inicio del tratamiento con BFs y que a medida que aumenta el tiempo de tratamiento, existe un aumento progresivo de la

incidencia para posteriormente estabilizarse. En todo caso estos valores siguen siendo concordantes con los hallados en la literatura^(96,100,107,108,140,248).

En el documento de consenso internacional elaborado por Khan y cols., las tasas de incidencia estimada para la osteonecrosis mandibular en pacientes oncológicos tratados con BFs intravenosos se encuentran en un rango que oscila entre 0 y 12,2 por cada 100 000 personas/año⁽¹¹³⁾.

Podemos observar que el impacto a nivel poblacional en nuestro entorno es bajo aunque en concordancia con el intervalo informado por Khan y cols. En nuestra muestra, estos valores varían desde el 0,18 al 1,45 por cada 100 000 personas/año, con una incidencia anualizada de 0,68 por cada 100 000 personas año. Pese a todo, no es raro que el impacto poblacional sea bajo ya que el número de pacientes con cáncer tratados con BFs intravenosos, en relación al total de la población, afortunadamente, es bajo. Las fluctuaciones que observamos en el período de estudio en cuanto a la incidencia son de esperables debido al bajo número de casos registrados y posiblemente sean producto del azar.

No hay criterios uniformes para la descripción de la incidencia y su extrapolación a nivel poblacional, por lo que una vez más sería preciso estandarizar el sistema de registros con el objetivo de obtener información más precisa y comparable.

Atendiendo a los factores sociodemográficos y con respecto a la edad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, aún considerando para la comparación a los pacientes de edad avanzada (por encima de los 65 años). La edad media de los pacientes que desarrollaron lesiones de OMB en esta muestra es coincidente con la registrada en otros estudios^(108,140,141,149,249). Este dato está en consonancia con el hecho de que tanto el diagnóstico MM como el de tumores sólidos (mama, próstata y pulmón) son más frecuentes entre la sexta y séptima década de la vida^(250,251). Además, la mayoría de los supervivientes al cáncer son personas de edad avanzada (entre un 25 y un 45% tienen entre 60-69 años y 70 años o más respectivamente)⁽²⁵²⁾. Por otro lado, hay autores^(141,155,249) que consideran la edad avanzada como un factor de riesgo de OMB. Posiblemente esto sea

debido, a un aumento de tiempo de exposición al fármaco más que a la edad en sí misma.

En general la OMB presenta una alta prevalencia en mujeres⁽⁴²⁾, reflejo de la patología subyacente para la cual está indicada el fármaco (cáncer de mama, osteoporosis). De hecho, la mayoría de los pacientes de la muestra fueron mujeres con diagnóstico de cáncer de mama (67%), lo cual a su vez puede estar en relación con el sistema de registro como ya hemos citado. Hemos de tener en cuenta que aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al género coincidiendo con otros estudios^(108,141,155,156,253), en nuestra cohorte parece existir una tendencia a presentar mayor riesgo de OMB asociado al sexo masculino. Si bien desconocemos las razones de este dato, consideramos oportuno que en el futuro las investigaciones tengan en cuenta el género para la estimación del riesgo.

En nuestra opinión por tanto, los datos referidos a edad y sexo son dependientes de la patología de base subyacente.

No está del todo claro que fumar influya en el desarrollo de la osteonecrosis, de tal modo que hay autores que sí encuentran una asociación estadísticamente significativa como factor de riesgo^(142,145,149) mientras que otros la descartan^(140,151). En nuestro caso no podemos cerrar este debate ya que, como hemos señalado, pese a que el consumo de tabaco parece incrementar el riesgo de desarrollo de OMB en nuestra cohorte, este aumento no alcanza significación estadística.

Existen diferentes índices que miden la asociación entre comorbilidad y mortalidad. Entre ellos, el índice de Charlson es uno de los más estudiados. En nuestra muestra este índice fue elaborado a partir de los registros presentes en la historia clínica revisada tanto en formato estándar como en formato digital a través del IANUS. En general, es considerada ausencia de comorbilidad una puntuación entre 0-1, comorbilidad baja 2 puntos y alta para valores por encima de 3^(242,243). Asociado a los valores del índice se establece una predicción de mortalidad al año en seguimientos cortos (menores de tres años) o corregido en función de la edad para seguimientos prolongados (mayores de 5 años,

Charlson ajustado). En nuestra muestra el presentar una neoplasia, en la mayoría de los casos con afectación metastásica, hace que en estos individuos el índice tenga de por sí un valor elevado.

En los pacientes de nuestro estudio la única variable con significación estadística comparando los grupos en función del desarrollo de OMB fue ser éxito. Hay mayor número de fallecimientos entre los pacientes que no la desarrollan, y esto podría ser derivado de que al mismo tiempo, como podemos observar, presentan un mayor índice de comorbilidad lo cual se asocia a menor supervivencia. Por tanto, pueden fallecer antes de que puedan desarrollar la OMB.

Dentro de los factores de riesgo relacionados con el propio fármaco, han sido reconocidas características del BF tales como el tipo, dosis, duración y vía de administración del medicamento ^(108,140,141,141,156).

En nuestra muestra no es posible comparar la incidencia en relación con otro tipo de BFs ya que solamente fue utilizado el ácido zoledrónico por vía intravenosa. Pese a ello, la mayoría los estudios muestran que existe un mayor riesgo asociado al empleo de este medicamento ^(108,140,141,155,156,249,253,254). Se trata del fármaco de su género con mayor potencia antirresortiva y en general, el más empleado. Esto es debido a que es considerado el más efectivo para la prevención de la morbilidad asociada a la enfermedad metastásica ósea y lesiones asociadas al MM ^(32,77,89,90,107). Hay estudios que ponen de manifiesto una mayor frecuencia de OMB en pacientes a los que se le fue administrado este fármaco en monoterapia, hecho posiblemente asociado a su mayor potencia de acción ^(108,249,253). Pese a que la utilización de BFs orales en el contexto del paciente oncológico también ha sido registrado como elemento favorecedor para el desarrollo de OMB ⁽²⁵⁵⁾, en nuestra cohorte no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la indicación del ácido zoledrónico, un pequeño porcentaje de pacientes recibieron el medicamento para el tratamiento de la osteoporosis. Ninguno de ellos desarrolló OMB y en los 17 casos que presentaron el evento de interés, el ácido zoledrónico fue prescrito para el tratamiento y prevención de eventos óseos asociados a MM o metástasis óseas en pacientes con otras

neoplasias. En este caso, la pauta de tratamiento hace que se administren con una mayor frecuencia (mensual frente anual habitualmente en el caso del tratamiento con osteoporosis), siendo mayor el número de dosis recibidas. Sin embargo, en nuestra muestra las dosis o el tiempo de tratamiento no se asociaron con un aumento de riesgo de desarrollar OMB pese a que son factores dependientes del fármaco asociados al desarrollo de esta entidad^(108,141,156,253).

Según diferentes investigaciones, la OMB se desarrolla con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico de MM^(112,139,256). Nuestro estudio parece corroborar el hecho de que este diagnóstico incrementa el riesgo frente a otro tipo de neoplasias. La mayor parte de las líneas de tratamiento de esta patología asocian fármacos con propiedades antiangiogénicas tales como talidomida o lenalidomida, así como corticoesteroides (dexametasona o prednisona), siendo parte importante en el tratamiento del mieloma. Tanto los antiangiogénicos como los corticoesteroides han sido reconocidos como factores de riesgo para el desarrollo de OMB^(36,41,151,155,158). Por otro lado ha sido puesto de manifiesto la susceptibilidad genética para su desarrollo en este tipo de pacientes ^(162,164,167). Posiblemente, este conjunto de elementos facilite el desarrollo de estas lesiones en esta población.

De forma previa o concomitante, los pacientes de la cohorte han recibido tratamiento con otros fármacos además de los BFs en relación con su patología oncológica, entre los que se encuentran la quimioterapia, también considerada factor de riesgo⁽²⁵⁷⁾, además de la corticoterapia y el tratamiento con antiangiogénicos. El análisis mediante regresión logística, puso de manifiesto que las únicas variables que se asocian de manera estadísticamente significativa con el desarrollo de OMB fueron el tiempo de tratamiento con quimioterapia concomitante y el tiempo de tratamiento con antiangiogénicos. Estas variables fueron analizadas igualmente siguiendo la metodología de riesgos competitivos, encontrándose que la única variable con efecto independiente para predecir la OMB era el tiempo de tratamiento con antiangiogénicos. El riesgo de desarrollo de OMB se incrementa a razón de 3% por mes de tratamiento.

Los pacientes que sobreviven al cáncer tienen mayor riesgo de padecer enfermedades relacionadas con la recaída de la enfermedad inicial o su tratamiento lo cual aumenta en importancia a medida que aumentan las tasas de supervivencia⁽²⁵⁸⁾. De hecho, la supervivencia de este tipo de pacientes ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, gracias al diagnóstico precoz y a la mejora en los tratamientos quirúrgicos y de quimio-radioterapia^(252,259). En general, la mayoría de los pacientes con metástasis óseas son tratados con un número variable de líneas de quimioterapia, hasta que su estado general contraindica el tratamiento activo. Por otro lado, muchas de las líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica, asocian entre sus elementos fármacos antiangiogénicos⁽⁴⁹⁾. Los criterios que determinan el cambio de terapéutica suelen ser la progresión de la enfermedad, la aparición de toxicidad acumulativa o el deseo expreso del paciente⁽²⁶⁰⁾. La administración prolongada de citotóxicos genera inmunosupresión e incremento del riesgo de daño orgánico ya que estos tratamientos no sólo van a ejercer su efecto sobre las células tumorales sino también sobre tejidos sanos. Por otro lado, la utilización de estos fármacos pueden comprometer la capacidad del hueso para resistir la infección y remodelarse, favoreciendo la aparición del OMB en pacientes que además reciben tratamiento intravenoso con BFs⁽²⁵⁶⁾.

El hecho de haber recibido quimioterapia previa o el tiempo de quimioterapia concomitante, incluyendo en muchos casos antiangiogénicos, indican que el paciente ha sufrido progresión de la enfermedad. Derivado de ello, ha estado en tratamiento activo durante más tiempo y por tanto con mayor riesgo de sufrir las complicaciones anteriormente descritas, factores que se suman al tiempo de exposición al BF.

Por otro lado, no debemos olvidar que entre las hipótesis que intentarían explicar la génesis de estas lesiones se encuentran su capacidad para alterar la respuesta inmune y su citotoxicidad así como la actividad antiangiogénica del propio BF^(113,116,119). De hecho hay autores que señalan que este efecto se ve reforzado cuando al mismo tiempo el paciente recibe fármacos antiangiogénicos, como el bevacizumab o la talidomida⁽¹¹⁰⁾. Además se ha puesto de manifiesto que los antiangiogénicos pueden incrementar el riesgo de OMB, e incluso inducir por si mismos este tipo de lesiones^(37,38,62,158,261).

El empleo de estos fármacos que asocian una elevada toxicidad a nivel mucoso⁽²⁶²⁻²⁶⁴⁾, junto con la alteración de la función osteoclástica y de cicatrización, como inhibidores de VEGF y del PDGF⁽⁵⁰⁻⁵³⁾, sumado a los efectos similares que provocan los BFs, podría explicar el hecho de que la utilización de ambos durante períodos prolongados, precipite el desarrollo de OMB al potenciarse sus efectos.

En la cohorte estudiada, 17 pacientes desarrollaron un total de 21 lesiones de OMB. Aunque este tipo de lesiones suelen asentar preferentemente a nivel mandibular^(36,144,153), en nuestra muestra la distribución fue similar en ambos maxilares, si bien es cierto que estas lesiones asentaron principalmente en sectores posteriores como han descrito otros autores^(153,154). En cuanto a la clínica de las lesiones desarrolladas el estadio II fue el más frecuente, al igual que en otros estudios^(139,265,266). Pese a que no existe una estrategia terapéutica estandarizada, el tratamiento empleado en estos casos, se basó fundamentalmente en antibioterapia sistémica, antimicrobianos, y analgesia para el control del dolor, acompañado de legrado y/o secuestrectomía en algunos casos, de acuerdo con las recomendaciones establecidas en diferentes protocolos^(42,107,113).

Aunque el desarrollo de las lesiones de OMB se ha relacionado en la mayoría de los casos con procedimientos quirúrgicos a nivel dentoalveolar como factor precipitante^(140,36,147), en nuestra cohorte, el factor desencadenante fue desconocido en un elevado porcentaje. Al tratarse de un estudio retrospectivo, existen factores difícilmente evaluables como el estado periodontal previo, el trauma masticatorio⁽¹⁰⁷⁾ o el correcto ajuste protésico que podrían ser causantes del desarrollo de las lesiones, si bien es cierto que han sido descritos casos en ausencia de traumatismo dentoalveolar conocido^(145,146).

En general, la cirugía a nivel dentoalveolar (incluida la cirugía de implantes) está contraindicada en aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con BFs intravenosos indicados en el contexto de la enfermedad metastásica o el MM^(96,98,107). Sin embargo, tres de estos pacientes presentaron

lesiones en localizaciones en las que se encontraban implantes, colocados y osteointegrados de forma previa al inicio del tratamiento con BFs.

Curiosamente estos fármacos en el campo de la periodoncia e implantología, han sido estudiados por su capacidad para retrasar la pérdida ósea asociada a periodontitis e incluso aumentar en altura la cantidad de hueso alveolar y su efecto positivo sobre la osteointegración⁽²⁶⁷⁻²⁷¹⁾. Sin embargo, de forma contradictoria, este fármaco que a priori presentaba estas ventajas terapéuticas, ha sido relacionado con el desarrollo de OMB.

Hay diferentes estudios que han focalizado su atención en evaluar si la supervivencia de los implantes se ve afectada por el tratamiento con este tipo de antirresortivos. La revisión sistemática realizada por Madrid y Sanz ⁽²⁷²⁾ no registró ningún caso de OMB en pacientes en tratamiento por vía oral durante un período inferior a 5 años. Lazarovici y cols.⁽²⁷³⁾ evaluaron un total de 27 casos, en pacientes tanto a tratamiento por vía oral (11 pacientes) como intravenosa (16 pacientes). Al igual que en nuestra muestra, cuatro de ellos desarrollaron las lesiones cuando el tratamiento se inició tiempo después de la cirugía implantológica. Holzinger y cols.⁽²⁷⁴⁾ ponen de manifiesto que la inserción de implantes dentales durante o después del tratamiento con BFs acelera el desarrollo de OMB y que estas lesiones se desarrollan con menor frecuencia en aquellos casos en los que los implantes fueron colocados de forma previa al inicio del tratamiento. De forma similar Kwon y cols.⁽²⁷⁵⁾ registraron tres casos en su estudio y caracterizan este tipo de lesiones por el secuestro en bloque que se produce con el implante (pérdida ósea diferente a la producida por la periimplantitis), posiblemente atribuido a microfisuras a nivel óseo.

Se ha especulado con la posibilidad de que la periimplantitis pueda precipitar el desarrollo de la OMB⁽²⁷⁴⁾ en pacientes portadores de prótesis implantosoportadas. Por tanto es de importancia el seguimiento a largo plazo en aquellos individuos con esta opción rehabilitadora que van a iniciar tratamiento, es de importancia, tanto para realizar un estrecho seguimiento a nivel clínico como para motivar al paciente en lo referente a la importancia de mantener una adecuada higiene oral.

Otro de los elementos descritos en relacionados con el desarrollo de lesiones es el estado oral previo^(36,151,152). En la gran mayoría de los pacientes incluidos no existían registros pormenorizados en lo referente a la higiene oral, existencia de patología periodontal o periapical, presencia de caries o valoración del ajuste y tipo de prótesis dentales en caso de estar presentes. Sería deseable que esta información fuese recogida para poder evaluar qué peso específico tienen en el desarrollo de las lesiones. Para ello sería preciso conocer la historia odontológica previa al inicio del tratamiento y una vez instaurado, continuar con un estrecho seguimiento por parte del odontólogo o en su caso el cirujano maxilofacial. Dado que en nuestro sistema sanitario las coberturas odontológicas son mínimas, el conocimiento de los antecedentes y tratamientos orales recibidos dependería de la colaboración de profesionales del ámbito privado, así como la realización de procedimientos terapéuticos dirigidos a evitar la exodoncia una vez iniciado el tratamiento con BFs. Los tratamientos odontológicos conservadores son recomendados en diferentes protocolos para la prevención del desarrollo de OMB en pacientes que ya se encuentran en tratamiento con el objetivo de evitar procedimientos quirúrgicos electivos a nivel dentoalveolar^(42,96). Dichas prestaciones no forman parte de la cartera de servicios del SERGAS, por lo que no debemos olvidar que los factores económicos pueden influir en el cumplimiento de las recomendaciones de carácter preventivo dadas por el odontólogo o el cirujano maxilofacial.

La consecución y mantenimiento de un estado oral saludable es fundamental en la prevención de la OMB ^(42,107,223,224,226,276,277). Para ello es preciso que todos los profesionales implicados, desde diferentes ámbitos, hagan énfasis en este sentido. Debe informarse adecuadamente al paciente de forma previa al inicio del tratamiento con BFs y una vez instaurado, motivar y reforzar las conductas de prevención y promoción de la salud oral. En este sentido, el odontólogo desempeña una importante labor, que sería extensible a las unidades de salud bucodental de atención primaria con la elaboración de protocolos específicos.

Por último aunque nuestro estudio se ha llevado a cabo con las máximas garantías metodológicas presenta limitaciones que a continuación señalamos:

Abordaje de potenciales sesgos de selección

La identificación de los participantes en el estudio se realizó a través de la información proporcionada de la base de datos del Servicio de Farmacia Hospitalaria del CHUAC. Por otro lado, el estudio se nutrió de pacientes procedentes de un único centro y en un período de tiempo concreto, por lo que la extrapolación de las conclusiones del estudio debe ser prudente.

Los individuos que desarrollaron OMB necesitan siempre atención especializada (Cirugía Oral y Maxilofacial) y el Servicio del CHUAC es el centro de referencia para toda la población del área sanitaria de A Coruña. Estos pacientes son complejos y raramente se derivarán a servicios privados. En la estimación de la incidencia el numerador (casos de OMB) procedió de los registros realizados por el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Respecto al denominador, la información procedió del Servicio de Farmacia Hospitalaria del CHUAC (número de pacientes que iniciaron o se encontraban en tratamiento con BF por año). Por tanto, pueden existir pacientes en tratamiento con BFs, no registrados que puedan desarrollar OMB. Dicho de otra manera, al menos hay la incidencia que se indica y probablemente sea incluso superior.

Abordaje/consideración potenciales sesgos de información

Al tratarse de un estudio retrospectivo, los datos obtenidos se limitan a la información contenida en la misma. Por otro lado, existe la posibilidad de pérdidas durante el seguimiento de estos pacientes o que durante su identificación de forma retrospectiva sea imposible su localización, pero la disponibilidad del sistema IANUS, limita la magnitud de este problema. Únicamente fueron incluidos aquellos pacientes cuyo seguimiento íntegro de su patología oncológica de base fuese realizado por los Servicios de Oncología, Urología y Hematología del CHUAC, minimizando así la pérdida de información.

Así mismo, existen limitaciones derivadas de la metodología utilizada para la obtención de datos y su registro. El empleo de variables e índices claramente definidas tuvieron como objetivo minimizar los errores de registro de la información. Un solo investigador realizó la recogida de datos,

eliminándose así la variabilidad existente cuando es realizada por diferentes observadores.

Dificultades asociadas con el seguimiento debidas al perfil de los pacientes

El estudio ha recogido diferentes variables que de forma independiente podrían influir en el desarrollo de OMB. Para ajustar el posible efecto confusor de estas variables en los resultados obtenidos, se utilizaron modelos de regresión multivariante. Asociado a la patología de base de la muestra, un evento frecuente es el éxitus del paciente. Para minimizar el hecho de que puedan fallecer antes de desarrollar el evento de interés, se empleó la metodología de riesgos competitivos.

Con todo lo expuesto anteriormente, consideramos que este estudio constituye una buena referencia de la magnitud del problema de la OMB en pacientes oncológicos, además de explorar factores que puedan influir en su desarrollo. Así, pone de relieve la importancia del problema y alerta de la necesidad de tenerlo presente en el cuidado de estos pacientes. La OMB asocia una importante morbilidad, repercutiendo sobre la calidad de vida y supervivencia del paciente, ya mermadas en nuestra población de estudio por la patología oncológica de base que presentan. Por tanto, la puesta en marcha de medidas específicas dirigidas a su prevención son fundamentales, implicando tanto al paciente como a todos los profesionales sanitarios involucrados en sus cuidados y tratamiento.

8. CONCLUSIONES

La realización del presente trabajo de investigación y el análisis crítico de sus resultados, permite formular las siguientes conclusiones:

- En la cohorte estudiada, la incidencia acumulada de OMB en pacientes oncológicos en tratamiento con BFs intravenosos durante el período de estudio fue de un 8,3 %, lo cual demuestra que no es un evento infrecuente y que, en poblaciones de características similares, es esperable que al menos esta sea su frecuencia de aparición.
- Encontramos que la probabilidad de desarrollar OMB a los dos años de tratamiento es de 2,5% y a los cinco años aumenta hasta 10%, permaneciendo prácticamente estable a partir de entonces.
- En nuestro estudio, las variables asociadas con el riesgo de desarrollo de la OMB fueron el tiempo de tratamiento con quimioterapia concomitante y el tiempo de tratamiento con antiangiogénicos, y exclusivamente este último cuando se considera el riesgo competitivo de muerte.
- El diagnóstico de las lesiones de OMB es fundamentalmente clínico, siendo el estadio II el predominante. Se trata de una entidad compleja, que en muchos llega a cronificarse. En aquellos casos en los que se alcanza la resolución completa, esta se produce tras largos períodos de tiempo.
- Debido a la frecuencia de aparición de la OMB comprobada en este estudio y a que constituye una seria complicación asociada al tratamiento con BFs con repercusiones negativas sobre la calidad de vida y supervivencia de los pacientes oncológicos, son deseables intervenciones preventivas que eviten su aparición. La eficacia de un programa específico orientado a la consecución de un estado oral óptimo previo al inicio del tratamiento y a su mantenimiento está siendo evaluada en el componente prospectivo de intervención en que se enmarca este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115–1117.
2. Fleisch H. The role of bisphosphonates in breast cancer: Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.* 2001;4(1):30.
3. Stanton DC, Balasanian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:943-50.
4. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(12):2397-410.
5. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw An institutional inquiry. *J Am Dent Assoc.* 2009;140:61-6.
6. Migliorati CA, Armonis BN, Nicolatou-Galitis O. Oral osteonecrosis associated with the use of ibandronate: report of a case and clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol.* 2008;106(1):e18-21.
7. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2007;18(10):1363-70.
8. Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(2):97–101.
9. Assouline-Dayana, Y, Chang, C, Greenspan, A, Shoenfeld, Y, Gershwin, ME. Pathogenesis and Natural History of Osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32(2):94-124.
10. Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R, Midday R, Watts NB. The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporos Int.* 2010;21(4):569-77.
11. Powell C, Chang C, Gershwin ME. Current Concepts on the Pathogenesis and Natural History of Steroid-Induced Osteonecrosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(1):102-13.

12. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 1983;41(5):283-8.
13. Balogh JM, Sutherland SE. Osteoradionecrosis of the mandible: a review. *J Otolaryngol*. 1989;18(5):245-50.
14. Studer G, Grätz KW, Glanzmann C. Osteoradionecrosis of the Mandibula in Patients Treated with Different Fractionations. *Strahlenther Onkol*. 2004;180(4):233-40.
15. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):175-83.
16. Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;13(4):217-21.
17. Fritz GW, Gunsolley JC, Abubaker O, Laskin DM. Efficacy of Pre- and Postirradiation Hyperbaric Oxygen Therapy in the Prevention of Postextraction Osteoradionecrosis: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(11):2653-60.
18. Annane D. Hyperbaric Oxygen Therapy for Radionecrosis of the Jaw: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial From the ORN96 Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4893-900.
19. Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, Feldmeier J. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer*. 2012;118(15):3860-8.
20. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc*. 1985;111(1):49-54.
21. Tidwell E, Hutson B, Burkhart N, Gutmann JL, Ellis CD. Herpes zoster of the trigeminal nerve third branch: a case report and review of the literature. *Int Endod J*. 1999;32(1):61-6.
22. Jain MK, Manjunath KS, Jagadish SN. Unusual oral complications of herpes zoster infection: Report of a case and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2010;110(5):e37-41.
23. Wright WE, Davis ML, Geffen DB, Martin SE, Nelson MJ, Straus SE. Alveolar bone necrosis and tooth loss. a rare complication associated with herpes zoster infection of the fifth cranial nerve. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983;56(1):39-46.

24. Magremanne M, Picheca S, Reyhler H. Etiologic diagnosis of jaw osteonecrosis, other than bisphosphonate and radiotherapy related osteonecrosis. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale*. 2014;115(1):45-50.
25. Almazrooa SA, Woo S-B. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J Am Dent Assoc*. 2009;140(7):864-75.
26. Karjodkar F, Saxena VS, Maideo A, Sontakke S. Osteomyelitis affecting mandible in tuberculosis patients. *J Clin Exp Dent*. 2012;4(1):e72-6.
27. Benazzou S, Boulaadas M, El Kohen A, Essakelli L, Kzadri M. [Post syphilitic oro-nasal communication]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2006;107(5):373-4.
28. Todescan S, Nizar R. Managing patients with necrotizing ulcerative periodontitis. *J Can Dent Assoc*. 2013;79:d44.
29. Auluck A. Maxillary necrosis by mucormycosis: A case report and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal Internet*. 2007;12(5):360–364.
30. Scully C, de Almeida OP. Orofacial manifestations of the systemic mycoses. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 1992;21(7):289-94.
31. Silvestre FJ, Perez-Herbera A, Puente-Sandoval A, Bagán JV. Hard palate perforation in cocaine abusers: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2010;14(6):621-8.
32. Coleman R, Burkinshaw R, Winter M, Neville-Webbe H, Lester J, Woodward E, et al. Zoledronic acid. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10:133-45.
33. Yavuz MS, Kaya GS, Yalçın E, Aras MH. Mandibular bone necrosis caused by use of arsenic paste during endodontic treatment: two case reports. *Int Endod J*. 2008;41(7):633-7.
34. Kramer F-J, Baethge C, Swennen G, Teltzrow T, Schulze A, Berten J, et al. Intra- and perioperative complications of the LeFort I osteotomy: a prospective evaluation of 1000 patients. *J Craniofac Surg*. 2004;15(6):971-977-979.
35. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine*. 2012;41:183-90.

36. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23:1341-7.
37. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110:463-9.
38. Agrillo A, Nastro Siniscalchi E, Facchini A, Filiaci F, Ungari C. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: two case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:952-7.
39. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5):959-63.
40. Diz P, Lopez-Cedrun JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc*. 2012;143:981-4.
41. Guarneri V, Miles D, Robert N, Dieras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(1):181-8.
42. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938-56.
43. Zaheer S, LeBoff M, Lewiecki EM. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(3):461-70.
44. Denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia [Internet]. [citado 2 de agosto de 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/FNI-MUH_FV_13-2014-Denosumab.htm
45. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5132-9.
46. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in

men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:813-22.

47. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1125-32.
48. Sutton EE, Riche DM. Denosumab, a RANK Ligand Inhibitor, for Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Ann Pharmacother*. 2012;46:1000-9.
49. Vasudev NS, Reynolds AR. Anti-angiogenic therapy for cancer: current progress, unresolved questions and future directions. *Angiogenesis*. 2014;17(3):471-94.
50. Aldridge SE, Lennard TWJ, Williams JR, Birch MA. Vascular endothelial growth factor receptors in osteoclast differentiation and function. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;335(3):793-8.
51. Nakagawa M, Kaneda T, Arakawa T, Morita S, Sato T, Yomada T, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) directly enhances osteoclastic bone resorption and survival of mature osteoclasts. *FEBS Lett*. 2000;473(2):161-4.
52. Cher ML, Towler DA, Rafii S, Rowley D, Donahue HJ, Keller E, et al. Cancer Interaction with the Bone Microenvironment. *Am J Pathol*. 2006;168(5):1405-12.
53. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. New cancer therapies and jaw necrosis. *Br Dent J*. 2015;219(5):203-7.
54. Commissioner O of the. Safety Information - Avastin (bevacizumab) [Internet]. [citado 19 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm>
55. Commissioner O of the. Safety Information - Sutent (sunitinib malate) capsules [Internet]. [citado 19 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm224050.htm>
56. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther*. 2006;28(11):1779–1802.

57. Miles D, Bridgewater J, Ellis P, Harrison M, Nathan P, Nicolson M, et al. Using bevacizumab to treat metastatic cancer: UK consensus guidelines. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2010;71(12):670-7.
58. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios - Septiembre de 2012 - informe-mensual_septiembre-2012.pdf [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2012/septiembre/docs/informe-mensual_septiembre-2012.pdf
59. SUTENT.pdf [Internet]. [citado 16 de agosto de 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
60. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios - octubre- informe-medicamentos_octubre-2010.pdf [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2010/octubre/docs/informe-medicamentos_octubre-2010.pdf
61. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(3):e1-3.
62. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*. 2011;15(1):63-6.
63. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrris A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: Report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(2):234-8.
64. Ordi-Ros J, Cosiglio FJ. Indicaciones terapéuticas actuales de la talidomida y la lenalidomida. *Med Clín*. 2014;142(8):360–364.
65. Revlimid, INN-lenalidomide - WC500056018.pdf [Internet]. [citado 2 de abril de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
66. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida (Revlimid®) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante - IPT-lenalidomida-Revlimid.pdf [Internet]. [citado 2 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lenalidomida-Revlimid.pdf>

67. Khosravi Shavhi P, Díaz Muñoz de la Espada V. Bifosfonatos en oncología. *An Med Interna*. 2005;22:544-7.
68. Rogers MJ. From Molds and Macrophages to Mevalonate: A Decade of Progress in Understanding the Molecular Mode of Action of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 2004;75(6):451-61.
69. Cardona F, Bagan JV, Sainz E, Figuerido J, Giner F, Vidan FJ. [Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An update]. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(3):413-21.
70. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008;19(6):733-59.
71. Torregrosa JV, Ramos AM. Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. *Nefrologia*. 2010;30(3):288-96.
72. Vidal MA, Medina C, Torres LM. Seguridad de los bifosfonatos. *Rev Soc Esp Dolor*. 2011;18(1):43-55.
73. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther*. 2007;29(8):1548-58.
74. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates: Current Status. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6222s-6230s.
75. Abrahamsen B. Adverse Effects of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(6):421-35.
76. Coleman RE, McCloskey EV. Bisphosphonates in oncology. *Bone*. 2011;49:71-6.
77. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl 3):iii124-iii137.
78. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6243s-6249s.
79. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.

80. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, Gnant M, Eidtmann H, Brufsky AM, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The oncologist*. 2013;18(4):353-61.
81. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: Recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*. 2008;19:420-32.
82. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2014;65(2):467-79.
83. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1458–1468.
84. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):879-82.
85. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized Controlled Trial of Early Zoledronic Acid in Men With Castration-Sensitive Prostate Cancer and Bone Metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2014;32(11):1143-50.
86. Saad F. Bone-targeted therapy in prostate cancer. *Eur J Cancer Suppl*. 2013;11(2):257-9.
87. De Marinis F, Eberhardt W, Harper PG, Sureda BM, Nackaerts K, Soerensen JB, et al. Bisphosphonate use in patients with lung cancer and bone metastases: recommendations of a European expert panel. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2009;4(10):1280-8.
88. Isla D, Afonso R, Bosch-Barrera J, Martinez N. Zoledronic acid in lung cancer with bone metastases: a review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13:421-6.
89. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OAC, Miladinovic B, Glasmacher A, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;

90. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013;31:2347-57.
91. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, et al. American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1221-7.
92. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(5):527-34.
93. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(2):120–123.
94. Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal Internet*. 2007;12(4):336–340.
95. Henríquez MS, de Tejada Romero MG, Sebastián JB, Curiel MD, Pérez AD, Gimeno EJ, et al. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Min*. 2009;1(1):41–51.
96. Junquera LM, Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2008;30(3):145–156.
97. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1479-91.
98. Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsaqli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1391–1397.
99. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American

Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc. 2008;139:1674-7.

100. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67:2-12.
101. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab. 2010;28(4):365-83.
102. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S-B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc. 2005;136(12):1658-68.
103. ADA. Dental Management of Patients Receiving Oral Bisphosphonate Therapy—Expert Panel Recommendations. 2006 [citado 25 de octubre de 2015]; Disponible en: http://www.endoexperience.com/filecabinet/Diagnosis%20and%20Treatment%20Planning/Systemic%20Considerations/Bisphosphonates/Expert_Panel_Recommendations.pdf
104. Tubiana-Hulin M, Spielmann M, Roux C, Campone M, Zelek L, Gligorov J, et al. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A French expert panel analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2009;71:12-21.
105. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Oral Dis. 2012;18(6):621-3.
106. Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws—2009 Update: The need to refine the BRONJ definition. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(12):2698-9.
107. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. Fut Oncol. 2014;10(2):257-75.

108. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23:826-36.
109. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008;44(9):857-69.
110. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, et al. Higher Incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Treated with Anti-Angiogenic Agents. *Cancer Invest.* 2009;27:221-6.
111. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, et al. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. 2010 [citado 19 de octubre de 2014]; Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1746-160X-6-11.pdf>
112. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer.* 2010;18:1099-106.
113. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus: Osteonecrosis of the jaw: report from the international onj task force. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
114. Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1218.
115. Yamashita J, McCauley LK, Van Poznak C. Updates on osteonecrosis of the jaw. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010;4:200-6.
116. Badel T, Pavicin IS, Carek AJ, Rosin-Grget K, Grbesa D. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. *Coll Antropol.* 2013;37:645-51.
117. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(3):1055-61.

118. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2006;35(3):155-60.
119. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:90-6.
120. Cornish J, Bava U, Callon KE, Bai J, Naot D, Reid IR. Bone-bound bisphosphonate inhibits growth of adjacent non-bone cells. *Bone*. 2011;49(4):710-6.
121. Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ, Ebetino FH, Rogers MJ. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone*. 2008;42(5):848-60.
122. Scheper MA, Badros A, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol*. 2009; 144(5):667-76.
123. Naik NH, Russo TA. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de 2009;49(11):1729-32.
124. Kos M, Brusco D, Kuebler J, Engelke W. Clinical comparison of patients with osteonecrosis of the jaws, with and without a history of bisphosphonates administration. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(11):1097-102.
125. Franco-Pretto E, Pacheco M, Moreno A, Messa O, Gnecco J. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: clinical, imaging, and histopathology findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;118(4):408-17.
126. Schiodt M, Reibel J, Oturai P, Kofod T. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(2):204-13.
127. Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen A, Lee P, Sedghizadeh P, et al. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines: Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Dis*. 2012;18(7):625-32.

128. McMahon RE, Bouquot JE, Glueck CJ, Griep JA, Adams WR, Spolnik KJ, et al. Staging bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw should include early stages of disease. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(9):1899–1900.
129. Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA, et al. Sinus Tracts—An Early Sign of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws? *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:593-601.
130. Bagan JV, Jimenez Y, Diaz JM, Murillo J, Sanchis JM, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol.* 2009;45(7):645-6.
131. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:369-76.
132. Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA, et al. Sinus Tracts—An Early Sign of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws? *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(3):593-601.
133. Fedele S, Kumar N, Davies R, Fiske J, Greening S, Porter S. Dental management of patients at risk of osteochemonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Dis.* 2009;15:527-37.
134. Junquera L, Gallego L. Nonexposed Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Another Clinical Variant? *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(7):1516-7.
135. Fedele S, Porter SR, D’Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed Variant of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series. *Am J Med.* 2010;123(11):1060-4.
136. Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol.* 2009;45:551-4.
137. Bagan JV, Hens-Aumente E, Leopoldo-Rodado M, Poveda-Roda R, Bagan L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: study of the staging system in a series of clinical cases. *Oral Oncol.* 2012;48(8):753-7.
138. Franco S, Miccoli S, Limongelli L, Tempesta A, Favia G, Maiorano E, et al. New Dimensional Staging of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Allowing a Guided Surgical Treatment Protocol: Long-Term

Follow-Up of 266 Lesions in Neoplastic and Osteoporotic Patients from the University of Bari. *Int J Dent.* 2014;2014:1-10.

139. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136:1117-24.
140. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal Cohort Study of Risk Factors in Cancer Patients of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5356-62.
141. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8580-7.
142. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, Smoking, and Obesity Are Strong Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaw: A Case-Control Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(4):625-31.
143. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809–1822.
144. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-75.
145. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, et al. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol.* 2012;35(4):386-92.
146. Yazdi PM, Schiodt M. Dentoalveolar trauma and minor trauma as precipitating factors for medication-related osteonecrosis of the jaw (ONJ): a retrospective study of 149 consecutive patients from the Copenhagen ONJ Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(4):416-22.
147. Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):605-9.

148. Altundag K, Bulut N, Tezcan E, Ozen M, Purnak T. Tooth extraction: Is it inciting event or sequela of osteonecrosis of the jaws associated with intravenous bisphosphonates? *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(1):154.
149. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case-Control Study of Risk Factors in Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4634-8.
150. Hasegawa Y, Kawabe M, Kimura H, Kurita K, Fukuta J, Urade M. Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114:318-24.
151. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral Health Risk Factors for Bisphosphonate-Associated Jaw Osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(8):1360-6.
152. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1397-403.
153. Álvares Furtado I, Franco Caldas C, Lança F, Salvado e Silva F. Anatomic factors related to bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: a Portuguese retrospective study. *Acta Médica Port.* 2012;25(2):106-10.
154. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Sturzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2012;40:303-9.
155. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol.* 2007;18(12):2015-9.
156. Badros A. Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical Features and Risk Factors. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):945-52.
157. Niesvizky R, Badros AZ. Complications of Multiple Myeloma Therapy, Part 2: Risk Reduction and Management of Venous Thromboembolism, Osteonecrosis of the Jaw, Renal Complications, and Anemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:S13-20.

158. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology*. 2009;76(3):209-11.
159. Pilanci KN, Alco G, Ordu C, Sarsenov D, Celebi F, Erdogan Z, et al. Is Administration of Trastuzumab an Independent Risk Factor for Developing Osteonecrosis of the Jaw Among Metastatic Breast Cancer Patients Under Zoledronic Acid Treatment?: *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(18):e671.
160. Sivoletta S, Lumachi F, Stellini E, Favero L. Denosumab and Anti-angiogenetic Drug-related Osteonecrosis of the Jaw: An Uncommon but Potentially Severe Disease. *Anticancer Res*. 2013;33(5):1793-7.
161. Sarasquete ME, Gonzalez M, San Miguel JF, Garcia-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis*. 2009;15(6):382-7.
162. Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Marin L, Alcoceba M, Chillon MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*. 2008;112(7):2709-12.
163. English, Baum, Adelberg, Sissung, Kluetz, Dahut, et al. A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;19(6):579-63.
164. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, et al. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(6):605-11.
165. Nicoletti P, Carstos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide Pharmacogenetics of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: The Role of RBMS3. *The Oncologist*. 2012;17(2):279-87.
166. Marini F, Tonelli P, Cavalli L, Cavalli T, Masi L, Falchetti A, et al. Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Front Biosci Elite Ed*. 2011;3:364-70.
167. Stockmann P, Nkenke E, Englbrecht M, Schlittenbauer T, Wehrhan F, Rauh C, et al. Major histocompatibility complex class II polymorphisms are associated with the development of anti-resorptive agent-induced

osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2013;41(1):71-5.

168. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5 Suppl).
169. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig*. 2010;14:311-7.
170. Guggenberger R, Fischer DR, Metzler P, Andreisek G, Nanz D, Jacobsen C, et al. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: Comparison of Disease Extent on Contrast-Enhanced MR Imaging, [18F] Fluoride PET/CT, and Conebeam CT imaging. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(6):1242-7.
171. Fleisher KE, Raad RA, Rakheja R, Gupta V, Chan KC, Friedman KP, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography detects greater metabolic changes that are not represented by plain radiography for patients with osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1957-65.
172. Wilde F, Steinhoff K, Frerich B, Schulz T, Winter K, Hemprich A, et al. Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2009;107(3):412-9.
173. Carmagnola D, Canciani E, Sozzi D, Biglioli F, Moneghini L, Dellavia C. Histological findings on jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates (BONJ) or with radiotherapy (ORN) in humans. *Acta Odontol Scand*. 2013;71(6):1410-7.
174. Hinson AM, Smith CW, Siegel ER, Stack BC. Is Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw an Infection? A Histological and Microbiological Ten-Year Summary. *Int J Dent*. 2014;2014:1-7.
175. Landis BN, Richter M, Dojcinovic I, Hugentobler M. Osteonecrosis of the jaw after treatment with bisphosphonates. *BMJ*. 2006;333(7576):982-3.
176. McLeod NM, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies

versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011;49:335-42.

177. Alons K, Kuijpers SC, de Jong E, van Merkesteyn JP. Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treatment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107:e1-7.
178. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):753–761.
179. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer.* 2010;18:449-60.
180. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:251-5.
181. Hewson I, Syme D, Bruscano-Raiola F. Radical surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Aust Dent J.* 2012;57:227-30.
182. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:85-95.
183. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol.* 2011;47:420-4.
184. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111:153-63.
185. Schubert M, Klätte I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The Saxon Bisphosphonate Register - Therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* 2012;48:349-54.
186. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:84-91.

187. Ristow O, Pautke C. Auto-fluorescence of the bone and its use for delineation of bone necrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(11):1391-3.
188. Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B, Wikner J, Zustin J, Friedrich RE, et al. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2014;42(5):e157-164.
189. Fleisher KE, Doty S, Kottal S, Phelan J, Norman RG, Glickman RS. Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:2646-53.
190. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Muller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40:719-25.
191. Seth R, Futran ND, Alam DS, Knott PD. Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Laryngoscope.* 2010;120:2165-71.
192. Nocini PF, Saia G, Bettini G, Ragazzo M, Blandamura S, Chiarini L, et al. Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:373-9.
193. Lemound J, Eckardt A, Kokemuller H, von See C, Voss PJ, Tavassol F, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. *Clin Oral Investig.* 2012;16:1143-52.
194. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, et al. Resective Surgical Approach Shows a High Performance in the Management of Advanced Cases of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Retrospective Survey of 347 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70:2501-7.
195. Engroff SL, Kim DD. Treating Bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaws: Is There a Role for Resection and Vascularized Reconstruction? *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(11):2374-85.
196. Sosa Henríquez M, Díez Pérez A. La hormona paratiroidea en el tratamiento de la osteoporosis. *An Med Intern.* 2007;24:87-97.

197. Thumbigere-Math V, Gopalakrishnan R, Michalowicz BS. Teriparatide therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case report and narrative review. *Northwest Dent.* 2013;92:12-8.
198. Harper RP, Fung E. Resolution of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Mandible: Possible Application for Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):573-80.
199. Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG, Barasch A, Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dent.* 2010;30:77-82.
200. Subramanian G, Cohen HV, Quek SYP. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011;112(6):744-53.
201. Ruggiero SL. Emerging concepts in the management and treatment of osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2013;25:11-20, v.
202. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70:1573-83.
203. Al-Zoman KH, AlBazie S, Robert AA, Baskaradoss JK, Alsuwyed AS, Ciancio S, et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: report of three cases. *J Palliat Care.* 2013;29(1):52-7.
204. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(12):1741-7.
205. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O-3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol.* 2011;47:185-90.

206. Coviello V, Peluso F, Dehkhargani SZ, Verdugo F, Raffaelli L, Manicone PF, et al. Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26:151-5.
207. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing A*. 2013;10(1).
208. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:2465-72.
209. Cicciu M, Herford AS, Juodzbaly G, Stoffella E. Recombinant human bone morphogenetic protein type 2 application for a possible treatment of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniofac Surg*. 2012;23:784-8.
210. Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomed Laser Surg*. 2011;29:447-52.
211. Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Dalmaso P, Mozzati M. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. *Photomed Laser Surg*. 2010;28:179-84.
212. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci*. 2009;24:849-56.
213. Stubinger S, Dissmann JP, Pinho NC, Saldamli B, Seitz O, Sader R. A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. *Lasers Surg Med*. 2009;41:26-30.
214. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca JP, et al. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci*. 2010;25:101-13.
215. Martins MA, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tenis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of

- bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* 2012;48:79-84.
216. Cella L, Oppici A, Arbasi M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med.* 2011;7.
217. González-García M, Rodríguez-Lozano FJ, Villanueva V, Segarra-Fenoll D, Rodríguez-González MA, Oñate-Sánchez R, et al. Cell therapy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniofac Surg.* 2013;24(3):e226-228.
218. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110:593-6.
219. Magremanne M, Reychler H. Pentoxifylline and Tocopherol in the Treatment of Yearly Zoledronic Acid–Related Osteonecrosis of the Jaw in a Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(2):334-7.
220. Cozin M, Pinker BM, Solemani K, Zuniga JM, Dadaian SC, Cremers S, et al. Novel Therapy to Reverse the Cellular Effects of Bisphosphonates on Primary Human Oral Fibroblasts. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(10):2564-78.
221. Ziebart T, Koch F, Klein MO, Guth J, Adler J, Pabst A, et al. Geranylgeraniol - A new potential therapeutic approach to bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *Oral Oncol.* 2011;47:195-201.
222. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011;142:1243-51.
223. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol.* 2009;20:137-45.
224. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc.* 2011;77.

225. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol*. 2009;20:117-20.
226. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni MA, Beatrice S, et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol*. 2012;23:193-200.
227. McLeod NM, Davies BJ, Brennan PA. Management of patients at risk of bisphosphonate osteonecrosis in maxillofacial surgery units in the UK. *Surgeon*. 2009;7:18-23.
228. Ferlito S, Puzzo S, Liardo C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:e1-4.
229. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:2156-62.
230. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol*. 2012;48:817-21.
231. Scoletta M, Arata V, Arduino PG, Lerda E, Chiecchio A, Gallesio G, et al. Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71:994-9.
232. Smidt A, Lipovetsky-Adler M, Sharon E. Forced eruption as an alternative to tooth extraction in long-term use of oral bisphosphonates: review, risks and technique. *J Am Dent Assoc*. 2012;143(12):1303-12.
233. Xiong M, Pearson A, Sabino M, Svoboda L, Ehlis E. Atraumatic extraction of a non-vital tooth in a patient receiving long-term oral bisphosphonates. *Northwest Dent*. 2010;89:27-33.
234. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical Investigation of C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(6):1167-73.
235. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, et al. Serologic Bone Markers for Predicting Development of Osteonecrosis

- of the Jaw in Patients Receiving Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(9):2241-7.
236. Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. Correlation Between Serum C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen and Staging of Oral Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:2644-8.
237. Lee CYS, Suzuki JB. CTX Biochemical Marker of Bone Metabolism. Is It a Reliable Predictor of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws After Surgery? Part II: A Prospective Clinical Study. *Implant Dent.* 2010;19:29-38.
238. Khosla S. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(6):1320-1.
239. SEOM. El Cáncer en España 2016 [Internet]. [citado 2 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?showall=1>
240. Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña. Xunta de Galicia. Memoria XXIAC 2014.pdf [Internet]. [citado 11 de abril de 2016]. Disponible en: <http://hospitalcoruna.sergas.es/conocenos/Memorias/Memoria%20XXIAC%202014.pdf>
241. Área sanitaria [Internet]. [citado 2 de abril de 2017]. Disponible en: <http://hospitalcoruna.sergas.es/conocenos/Informaciondocomplejo/Paginas/AreaSanitaria.aspx>
242. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Tratado de Geriátría para residentes [Internet]. [citado 9 de enero de 2016]. Disponible en: <https://www.segg.es/tratadogeriatria/main.html>
243. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
244. Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(2):429-38.
245. Assaf AT, Smeets R, Riecke B, Weise E, Groebe A, Blessmann M, et al. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in

consideration of primary diseases and concomitant therapies. *Anticancer Res.* 2013;33(9):3917–3924.

246. Gliklich R, Wilson J. Epidemiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: the utility of a national registry. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):71-4.
247. Kuhl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--a review. *Oral Oncol.* 2012;48:938-47.
248. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):997–1006.
249. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol.* 2006;134(6):620-3.
250. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, Garcia-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol.* 2009;20:1303-17.
251. Edad [Internet]. National Cancer Institute. [citado 14 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/edad>
252. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(4):252-71.
253. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *haematologica.* 2006;91(7):968–971.
254. Ruggiero SL, Kohn N. Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(12, Supplement):S94-100.
255. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res.* 2011;90(4):439-44.

256. Jung TI, Hoffmann F, Glaeske G, Felsenberg D. Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(3):363-70.
257. Aguiar Bujanda D, Bohn Sarmiento U, Cabrera Suarez M, Aguiar Morales J. Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. *Ann Oncol.* 2006;18(3):556-60.
258. Svilaas T, Lefrandt JD, Gietema JA, Kamphuisen PW. Long-term arterial complications of chemotherapy in patients with cancer. *Thromb Res.* 2016;140 Suppl 1:S109-118.
259. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23–34.
260. Urtasun JA, Beveridge RD. ¿Cuál es la duración óptima de la quimioterapia paliativa en los pacientes con cáncer avanzado? *Clin Transl Oncol.* 2002;4(9):471–475.
261. Van Poznak C. Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122:189-91.
262. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of mucocutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with sunitinib: a critical review and meta analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(1):129-41.
263. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury in patients with solid tumors treated with everolimus, temsirolimus or ridaforolimus: a comparative systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(7):847-58.
264. Shameem R, Lacouture M, Wu S. Incidence and Risk of High-grade Stomatitis with mTOR Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Invest.* 2015;33(3):70-7.
265. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci.* 2011;26:815-23.
266. Van den Wyngaert T, Claeys T, Huizing MT, Vermorken JB, Fossion E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol.* 2009;20:331-6.

267. Brunsvold MA, Chaves ES, Kornman KS, Aufdemorte TB, Wood R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol.* 1992;63(10):825-30.
268. Reddy MS, Weatherford TW, Smith CA, West BD, Jeffcoat MK, Jacks TM. Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol.* 1995;66(3):211-7.
269. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006;21(3):349-53.
270. Duarte PM, de Vasconcelos Gurgel BC, Sallum AW, Filho GRN, Sallum EA, Nociti FH. Alendronate therapy may be effective in the prevention of bone loss around titanium implants inserted in estrogen-deficient rats. *J Periodontol.* 2005;76(1):107-14.
271. Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J Periodontol.* 1999;70(2):151-8.
272. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20:87-95.
273. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:790-6.
274. Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzl A. Effect of Dental Implants on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1937.e1-1937.e8.
275. Kwon T-G, Lee C-O, Park J-W, Choi S-Y, Rijal G, Shin H-I. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(5):632-40.
276. Francini F, Pascucci A, Francini E, Miano ST, Bargagli G, Ruggiero G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with cancer who received zoledronic acid and bevacizumab. *J Am Dent Assoc.* 2011;142:506-13.
277. Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:107-10.

ANEXOS

Anexo I: Documento de consentimiento para la participación en un estudio de investigación.

TÍTULO:

Efectividad un de protocolo preventivo en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociada al tratamiento con bifosfonatos (EPOMB).

INVESTIGADOR:

Alejandra Outeiriño Fernández. Licenciada en Odontología

Yo,.....
.....

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con la Dra. Alejandra Outeiriño Fernández y hacer todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que recibí suficiente información sobre el estudio.

- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En cuanto a los resultados del estudio/ cuestionarios realizados:

- DESEO conocer los resultados de mis datos.
- NO DESEO conocer los resultados de mis datos.

El/la participante,

El/la investigador/a,

Fdo.:

Fdo.:

Fecha:

Fecha:

Documento de consentimiento para a participación nun estudo de investigación.

TÍTULO:

Efectividade dun protocolo preventivo no desenrolo da osteonecrose dos maxilares asociada ó tratamento con bifosfonatos (EPOMB)

INVESTIGADOR:

Alejandra Outeiriño Fernández. Licenciada en Odontoloxía

Eu,.....
.....

- Lín a folla de información ó participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar coa Dra. Alejandra Outeiriño Fernández e facer tódalas preguntas sobre o estudo necesarias para comprender as súas condicións e considero que recibín suficiente información sobre o estudo.

- Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podó retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.

- Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ó participante.

- Presto libremente a miña conformidade para participar no estudo.

En canto ós resultados das probas realizadas:

- DESEXO coñecelos resultados das miñas probas.
- NON DESEXO coñecelos resultados das miñas probas.

O/a participante,

O/a investigador/a,

Asdo.:

Asdo.:

Data:

Data:

Documento de consentimiento del representante legal para la participación en un estudio de investigación.

TÍTULO:

Efectividad de un protocolo preventivo en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociada al tratamiento con bifosfonatos.

INVESTIGADOR:

Alejandra Outeiriño Fernández. Licenciada en Odontología.

Yo,.....,
con DNI..... y en calidad
de.....[relación con el participante] de
.....[nombre y apellidos del participante].

- He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, he podido hablar con la Dra. Alejandra Outeiriño Fernández y hacerle todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que he recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que la participación del paciente es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para que
.....
[nombre y apellidos] participe en el estudio.

El/la representante del/a El/la investigadora
participante

Fdo.:

Fdo.:

Fecha:

Fecha:

NOTA: Una vez que el paciente haya recuperado su adecuado estado físico o psicológico y pueda entender la explicación del estudio, DEBERÁ reconfirmar el consentimiento ofrecido por su representante para continuar o no en el estudio:

Reconfirmo: SI NO

El/la
participante,.....

Fdo.:

Fecha:

Documento de consentimiento do representante legal para a participación nun estudo de investigación.

TÍTULO:

Efectividade dun protocolo preventivo no desenrolo da osteonecrose dos maxilares asociada ó tratamento con bifosfonatos.

INVESTIGADOR:

Alejandra Outeiriño Fernández. Licenciada en Odontoloxía.

Eu,.....,
con DNI..... e en calidade
de.....[relación co participante] de
.....[nome e apelidos do participante].

- Lín a folla de información ó participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden falar coa Dra. Alejandra Outeiriño Fernández y facerlle tódalas preguntas sobre o estudo necesarias para comprender as súas condicións e considero que recibín suficiente información sobre o estudo.
- Comprendo que a participación do paciente é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións y sen que isto repercuta nos seus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folla de información ó participante.
- Presto libremente a miña conformidade para que
.....
[nome y apelidos] participe no estudo.

O/a representante do/a participante

O/a investigadora

Asdo.:

Asdo.:

Data:

Data:

NOTA: Unha vez que o paciente recupere o seu adecuado estado físico o psicolóxico e poida entender a explicación do estudo, DEBERÁ reconfirmar o consentimento ofrecido polo seu representante para continuar ou non no estudo:

Reconfirmo: SI NON

O/a participante,.....

Asdo.:

Data:

Documento de consentimiento oral ante testigos para la participación en un estudio de investigación

TÍTULO:

Efectividad de un protocolo preventivo en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociada al tratamiento con bifosfonatos.

INVESTIGADOR:

Alejandra Outeiriño Fernández. Licenciada en Odontología.

Yo,.....,
con DNI..... y en calidad de [parentesco con el participante]
de.....certifico que a [nombre y apellidos del
participante].....

- Se le ha leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se le entregó, ha podido hablar con la Dra. Alejandra Outeiriño Fernández y hacerle todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprende que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accede a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presta libremente su conformidad para la participación en el estudio.

El/la testigo del/a participante

El/la investigadora

Fdo.:

Fdo.:

Fecha:

Fecha:

Documento de consentimiento oral ante testigos para a participación nun estudo de investigación

TÍTULO:

Efectividade dun protocolo preventivo no desenrolo da osteonecrose dos maxilares asociada ó tratamento con bifosfonatos.

INVESTIGADOR:

Alejandra Outeiriño Fernández. Licenciada en Odontoloxía.

Eu,.....,
con DNI..... e en calidade de [parentesco co participante]
de.....certifico que a [nome y apellidos do
participante].....

- Foiselle lida a folla de información ó participante do estudo arriba mencionado que se lle entregou, puido falar coa Dra. Alejandra Outeiriño Fernández e facerlle tódalas preguntas sobre o estudo necesarias para comprender as súas condicións e considero que recibiu suficiente información sobre o estudo.
- Comprende que a súa participación é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sin que isto repercuta nos seus coidados médicos.
- Accede a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folla de información ó participante.
- Presta libremente a súa conformidade para a participación no estudo.

O/a testigo do/a participante

O/a investigadora

Asdo.:

Asdo.:

Data:

Data:

Anexo II: Hoja de información al paciente.

TÍTULO:

Efectividad de un protocolo preventivo en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociada al tratamiento con bifosfonatos (EPOMB)

INVESTIGADOR:

Alejandra Outeiriño Fernández. Licenciada en Odontología.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio se está realizando en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (CEIC).

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador o colaboradores, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin la obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El propósito de este estudio consiste en evaluar el estado de la salud bucodental de los pacientes que inicien o hayan recibido la terapia con bifosfonatos, mediante la realización de un examen de su cavidad oral. Esta exploración permitirá, junto con otros datos de su historia clínica y antecedentes personales, identificar factores de riesgo para el desenvolvimiento de la osteonecrosis asociada al tratamiento con bifosfonatos. Los bifosfonatos son medicamentos que se utilizan en pacientes con osteoporosis, enfermedad de Paget o con enfermedades oncológicas cuyo

cáncer se ha propagado a los huesos. Por esta causa, son útiles porque reducen el dolor de huesos, retardan el daño óseo causado por el cáncer, reducen los altos niveles de calcio en la sangre (hipercalcemia) así como el riesgo de fracturas. En este caso suelen administrarse por vena y los más utilizados son el ácido zoledrónico o zoledronato (Zometa®) y el pamidronato (Aredia®).

Un efecto secundario poco común, pero muy grave, consiste en la osteonecrosis de los maxilares. En esta afección, parte del hueso de la mandíbula pierde su suministro sanguíneo y muere. Esto puede causar pérdida de dientes e infecciones o heridas abiertas del hueso de la mandíbula que no sana y que son difíciles de tratar. Algunas personas padecen osteonecrosis de los maxilares después de que se someten a un tratamiento dental (como la extracción de un diente) mientras están tomando el medicamento. Muchos médicos que tratan el cáncer recomiendan que los pacientes acudan a una revisión dental y que cualquier problema de dientes o de mandíbula sea tratado antes de comenzar a tomar un bifosfonato. Mantener una buena higiene oral mediante el uso de hilo dental y el cepillado de los dientes, asegurarse de que las dentaduras le queden ajustadas, y someterse a exámenes dentales regularmente también puede ayudar a evitar esta afección.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

La selección de las personas invitadas a participar depende de unos criterios que están descritos en el protocolo de la investigación. Estos criterios sirven para seleccionar a la población en la que se responderá al interrogante de la investigación. Usted está invitado a participar porque cumple esos criterios, ya que se va a iniciar o se encuentra en tratamiento con bifosfonatos en relación con el cáncer que padece.

Se espera que participen 342 personas en este estudio.

¿En qué consiste mi participación?

Si decide participar en el estudio, se recogerá información referente a los siguientes aspectos:

- Características del paciente atendido (datos personales y clínicos): para recoger esta información, será entrevistado el día de la consulta y se revisará su historia clínica.
- Motivo por el cual recibe o va a recibir el tratamiento con bifosfonatos, así como información referente a la dosis, pauta de administración y al tipo de bifosfonato.
- Valoración del estado de salud bucodental mediante la realización de una exploración de su cavidad oral. Se revisará su boca para valorar las caries que presenta, el estado de sus encías y del resto de la mucosa y lengua. Se valorará además, qué dientes puede conservar, cuales debe sacar, el estado de las prótesis dentales en caso de existir y el nivel de higiene, realizando las oportunas recomendaciones de tratamiento.

Si usted acepta participar en el estudio, su participación tendrá una duración total estimada de media hora un día y únicamente da permiso al investigador para la utilización de la información obtenida, manteniéndose en todo momento su anonimato.

El promotor o el investigador pueden decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos del estudio.

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene?

Este estudio no presenta riesgos. Como inconveniente, puede sentirse incómodo al sentirse observado. Ninguna de las técnicas que se van realizar son dolorosas. No modifica en modo alguno la atención sanitaria que pueda requerir y se le deba prestar.

Si durante el transcurso del estudio se conociera información relevante que afecte a la relación entre el riesgo y el beneficio de su participación, le será transmitido para que pueda decidir abandonar o continuar.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que usted obtenga ningún beneficio directo por participar el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco

claros sobre factores que pueden intervenir en el desarrollo de osteonecrosis maxilar asociadas al tratamiento con bifosfonatos.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si usted lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

También podrá recibir los resultados de los cuestionarios que se van a cumplimentar si así lo solicita. Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que, se quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, usted podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Sus datos llevarán un código que no permite identificarlos directamente. La relación entre los códigos y su identidad será custodiada por el investigador. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio.

Usted no será retribuido por participar.

¿Quién me puede dar más información?

Puede contactar con la Dra. Alejandra Outeiriño Fernández, en el teléfono 981 178000, en las extensiones 292013 ó292021 para más información.

Muchas gracias por su colaboración.

Folla de información ó paciente

TÍTULO:

Efectividade dun protocolo preventivo no desenrolo da osteonecrose dos maxilares asociada ó tratamento con bifosfonatos (EPOMB)

INVESTIGADOR:

Alejandra Outeiriño Fernández. Licenciada en Odontoloxía.

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un **estudo de investigación** no que se lle convida a participar. Este estudo estase a realizar no Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) y foi aprobado polo Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (CEIC).

Se decide participar nomesmo, debe recibir información personalizada do investigador ou colaboradores, **ler antes este documento** e facer todas as preguntas que precise para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa, pode levar o documento, consultalo con outras persoas, e tomar o tempo necesario para decidir se participar ou non.

A participación neste estudo é completamente voluntaria. Vostede pode decidir non participar ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obriga de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación con seu médico nin á asistencia sanitaria á que vostede ten dereito.

¿Cal é o propósito do estudo?

O propósito deste estudo consiste en avaliar o estado de salud bucodental dos pacientes que inicien a terapia con bifosfonatos, mediante a realización dun examen da cavidade oral. Esta exploración permitirá, xunto con outros datos da súa historia clínica e antecedentes personais, identificar factores de risco para o desenvolvemento da osteonecrose dos maxilares asociada ó tratamento con bifosfonatos.

Os bifosfonatos son medicamentos que empregan en pacientes con enfermidades oncolóxicas nas que o cancro propagouse aos ósos, na osteoporose ou na enfermidade de Paget.

Poden ser útiles para o cancro que afectou aos ósos, xa que reduce a dor de ósos, retarda o dano óseo causado polo cancro, reduce os altos niveis de calcio no sangue (hipercalcemia) e reduce o risco de fracturas.

Neste caso, xeralmente administranse por vena y os máis empregados son o ácido zoledrónico ou zoledronato (Zometa®) e o pamidronato (Aredia®). Un efecto secundario pouco común, pero moi grave, consiste na osteonecrose dos maxilares. Nesta afección, parte do óso da mandíbula perde o seu aporte sanguíneo y morre. Isto pode causar perda de dentes e infeccións o feridas abertas do óso da mandíbula que non cura e que son difíciles de tratar. Algunhas persoas padecen osteonecrose da mandíbula despois de que se someteren a un tratamento dental (como a extracción dun dente) namentres están tomando o medicamento. Moitos médicos que tratan o cancro recomendan que os pacientes acudan a unha revisión dental e que calquera problema de dentes ou de mandíbula sexa tratado antes de comezar a tomar un bifosfonato. Manter unha boa hixiene oral mediante o uso de fío dental e o cepillado dos dentes, asegurarse de que as dentaduras lle queden axustadas, e someterse a exames dentais regularmente tamén pode axudar a evitar esta afección.

¿Por qué me ofrecen participar a min?

A selección das persoas convidadas a participar depende duns criterios que están descritos no protocolo da investigación. Estes criterios serven para seleccionar á poboación na que se responderá ó interrogante da investigación. Vostede é convidado a participar porque cumpre eses criterios, xa que vai a comezar ou se atopa en tratamento con bifosfonatos en relación co cancro que padece.

Espérase que participen 342 persoas neste estudo.

¿En qué consiste a miña participación?

Se decide participar no estudo, recollerase información referente ós seguintes aspectos:

- Características do paciente atendido (datos persoais e clínicos): para recoller esta información, será entrevistado o día da consulta e revisarase a súa historia clínica.
- Motivo polo cal recibe ou vai recibir o tratamento con bifosfonatos, así como información referente á dosis, pauta de administración e o tipo de bifosfonato.
- Valoración do estado de saúde bucodental mediante a realización dunha exploración da súa cavidade oral. Revisarase a súa boca para valorar as caries que presenta, o estado das súas enxivas e do resto da mucosa e lingua. Valorarase ademais, qué dentes pode conservar, cales debe quitar, o estado das próteses dentais no caso de existir e o nivel de hixiene, realizando as oportunas recomendacións de tratamento.

Se vostede acepta participar no estudo, a súa participación terá unha duración total estimada de media hora un día e unicamente da permiso ó investigador para o emprego da información obtida, manténdose en todo momento o seu anonimato.

O promotor ou o investigador poden decidir finalizar o estudo antes do previsto ou interromper a súa participación por aparición de nova información relevante, por motivos de seguridade, ou por incumplimento dos procedementos do estudo.

¿Qué riscos ou inconvenientes ten?

Este estudo non presenta riscos. Como inconveniente, pode sentirse incómodo ó sentirse observado. Ningunha das técnicas que se llevan realizar son dolorosas. Non modifica en modo algún a atención sanitaria que poda requirir e se lle deba prestar.

Se durante o transcurso do estudo se coñecera información relevante que afecte á relación entre o risco e o beneficio da súa participación, transmitiráselle para que poida decidir abandonar ou continuar.

¿Obterei algún beneficio por participar?

Non se espera que vostede obteña ningún beneficio directo por participar no estudo. A investigación pretende descubrir aspectos descoñecidos ou pouco claros sobre factores que poden intervir no desenrolo da osteonecrose maxilar asociada ó tratamento con bifosfonatos.

¿Recibirei a información que se obteña do estudo?

Se vostede o desexa, facilitaráselle un resumo dos resultados do estudo.

Tamén poderá recibir os resultados das enquisas que se van a cumprimentar se así o solicita. Estes resultados poden non ter aplicación clínica nin unha interpretación clara, polo que, se quere dispor deles, deberían ser comentados co médico do estudo.

¿Publicaranse os resultados deste estudo?

Os resultados deste estudo serán remitidos a publicacións científicas para a súa difusión, pero non se transmitirá ningún dato que poida levar á identificación dos participantes.

¿Cómo se protexerá a confidencialidade dos meus datos?

O tratamento, comunicación e cesión dos seus datos farase conforme ao disposto pola Lei Orgánica 15/1999, do 13 de Decembro, de protección de datos de carácter persoal. En todo momento, vostede poderá acceder os seus datos, corrixilos ou cancelalos.

Só o equipo investigador e as autoridades sanitarias, que teñen deber de gardar a confidencialidade, terán acceso a todos os datos recollidos polo estudo. Os seus datos levarán un código que non permite identificalos directamente. A relación entre os códigos e a súa identidade será custodiada polo investigador. Poderase transmitir a terceiros información que non poida ser identificada. No caso de que algunha información sexa transmitida a outros países, realizarase cun nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, ao exigido pola normativa do noso país.

¿Existen intereses económicos neste estudo?

O investigador non recibirá retribución específica pola dedicación ó estudo.

Vostede non será retribuído por participar.

¿Quién me puede dar más información?

Pode contactar coa Dra. Alejandra Outeiriño Fernández, no teléfono 981 981 178000 nas extensións 292013 ou 292021 para máis información.

Moitas grazas pola súa colaboración.

Anexo III: Cuaderno para la recogida de datos.

Identificación del paciente			
-----------------------------	--	--	--

Fecha :

Servicio :

- Urología
- Hematología
- Oncología
- Otros:

Datos del paciente:

- Fecha de nacimiento:
- Edad:
- Sexo: Hombre Mujer

Tipo de cáncer:

- Pulmón Mama Próstata Mieloma Otros
- Fecha de diagnóstico de cáncer:
- Tipo de tumor:
- Estadio:
- Presencia de metástasis óseas: si no
 - o Fecha de diagnóstico:

Hábitos:

- Fumador: si no
 - o Gigarrillos/día:
- Alcohol: si no
- Drogas: si no

Comorbilidades: si no

- Insuficiencia cardíaca
- Angina de pecho
- Infarto de miocardio
- Valvulopatía
- Prótesis valvular
- Trastorno del ritmo cardíaco
- Marcapasos
- Fiebre reumática
- Hipertensión arterial
- Ictus
- Alteraciones de la coagulación
- Anemia
- Leucemia
- Transfusión
- Úlcera de estómago
- Gastritis
- Enf. inflamatoria intestinal
- Hepatitis
- Cirrosis
- Patología vesícula biliar
- Asma
- EPOC
- Tuberculosis
- Migrañas
- Epilepsia
- Ansiedad
- Depresión
- Diabetes
 - o Tipo I
 - o Tipo II
- Trastornos del tiroides
- Hiperparatiroidismo
- Enfermedad renal crónica
- Cálculos renales
- Diálisis
- VIH/SIDA
- Artritis reumatoide
- Artrosis
- Mialgias
- Osteoporosis
- Hipocalcemia
- Déficit de vitamina D
- Osteomalacia
- Transplante

Otras:

TRATAMIENTOS ASOCIADOS:

- **Corticoterapia:** si no
 - Prednisona
 - Dosis y pauta de administración:
 - Fecha de inicio de tratamiento:
 - Fecha de finalización del tratamiento:
 - Duración total del tratamiento (meses):
 - Dexametasona
 - Dosis y pauta de administración:
 - Fecha de inicio de tratamiento:
 - Fecha de finalización del tratamiento:
 - Duración total del tratamiento (meses):
 - Deflazacort
 - Dosis y pauta de administración:
 - Fecha de inicio de tratamiento:
 - Fecha de finalización del tratamiento:
 - Duración total del tratamiento (meses):
 - Metilprednisolona
 - Dosis y pauta de administración:
 - Fecha de inicio de tratamiento:
 - Fecha de finalización del tratamiento:
 - Duración total del tratamiento (meses):

Identificación del paciente			
-----------------------------	--	--	--

- **Antirresortivos:** si no

▪ Denosumab

▪ Dosis e indicación:

• Prevención de eventos esqueléticos en pacientes con metástasis óseas

○ 120 mg s.c / 4 semanas

• Tratamiento de hipercalcemia de malignidad

○ 120 mg s.c / 4 semanas

• Osteoporosis

○ 60 mg s.c / 4 semanas

▪ Fecha de inicio de tratamiento:

▪ Fecha de finalización del tratamiento:

▪ Duración total del tratamiento (meses):

Identificación del paciente			
-----------------------------	--	--	--

- **Antiangiogénicos:** si no
 - Bevacizumab
 - Dosis y pauta de administración:

 - Fecha de inicio de tratamiento:
 - Fecha de finalización del tratamiento:
 - Duración total del tratamiento (meses):

 - Sunitinib
 - Dosis y pauta de administración:

 - Fecha de inicio de tratamiento:
 - Fecha de finalización del tratamiento:
 - Duración total del tratamiento (meses):

 - Talidomida
 - Dosis y pauta de administración:

 - Fecha de inicio de tratamiento:
 - Fecha de finalización del tratamiento:
 - Duración total del tratamiento (meses):

 - Lenalidomida
 - Dosis y pauta de administración:

 - Fecha de inicio de tratamiento:
 - Fecha de finalización del tratamiento:
 - Duración total del tratamiento (meses):

Identificación del paciente			
-----------------------------	--	--	--

- **Radioterapia:** si no

- **Quimioterapia:** si no

- Esquema:
 - Fecha de inicio
 - Fecha finalización:
 - Número de ciclos:

- **Hormonoterapia:** si no

- Línea:
 - Fecha de inicio:
 - Fecha finalización:

Identificación del paciente			
-----------------------------	--	--	--

- **Otros tratamientos:**

- **Intervenciones quirúrgicas:**

TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS:

- **Ácido alendrónico**
 - Dosis e indicación:
 - Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica
 - 70 mg v.o/semanal
 - Tratamiento de osteoporosis en hombres
 - 70 mg v.o/semanal
 - Prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides
 - 70 mg v.o/semanal
 - Fecha de inicio de tratamiento:
 - Fecha de finalización del tratamiento:
 - Duración total del tratamiento (meses):

- **Ácido alendrónico + colecalciferol**
 - Dosis e indicación:
 - Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica con déficit de vitamina D
 - 70 mg/56000 UI v.o/ semanal
 - Fecha de inicio de tratamiento:
 - Fecha de finalización del tratamiento:
 - Duración total del tratamiento (meses):

- **Ácido ibandronico**

- Dosis e indicación:

- Prevención de eventos esqueléticos en Ca. mama con metástasis óseas
 - 50 mg v.o /día
 - 6 mg i.v / 3-4 semanas
- Tratamiento de hipercalcemia de malignidad
 - 50 mg v.o /día
 - 6 mg i.v / 3-4 semanas
- Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica en pacientes con alto riesgo de fractura
 - 150 mg v.o / 4 semanas
 - 3 mg i.v / 3meses

- Fecha de inicio de tratamiento:

- Fecha de finalización del tratamiento:

- Duración total del tratamiento (meses):

- **Pamidronato**

- Dosis e indicación:

- Prevención de eventos esqueléticos en Ca de mama con metástasis óseas o mieloma múltiple con lesiones óseas
 - 60-90mg i.v /3-4 semanas
- Tratamiento de hipercalcemia de malignidad

- Fecha de inicio de tratamiento:

- Fecha de finalización del tratamiento:

- Duración total del tratamiento (meses):

Identificación del paciente			
-----------------------------	--	--	--

- **Ácido zoledrónico**

- Dosis e indicación:

- Prevención de eventos esqueléticos en pacientes con cáncer o mieloma múltiple
 - 4 mg i.v/3-4 semanas
- Tratamiento de hipercalcemia de malignidad
 - 4 mg i.v/3-4 semanas
- Tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres con elevado riesgo de fractura
 - 5 mg i.v anual
- Tratamiento de enfermedad de Paget
 - 5 mg i.v anual

- Fecha de inicio de tratamiento:

- Fecha de finalización del tratamiento:

- Duración total del tratamiento (meses):

Identificación del paciente			
-----------------------------	--	--	--

OBSERVACIONES:

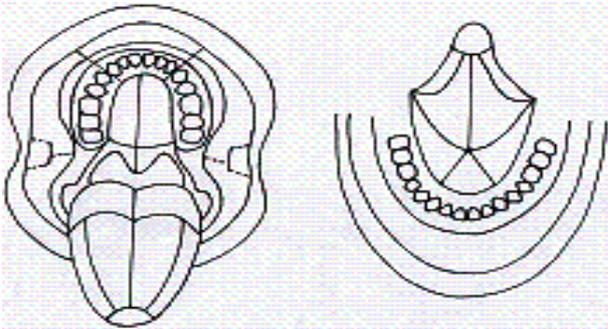
Identificación del paciente			
-----------------------------	--	--	--

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES IRRITATIVOS:

- Existencia de prótesis dentales: Si No
 - Superior: sino
 - Primer cuadrante:
 - Fija Fija sobre implantes Removable
 - Segundo cuadrante:
 - Fija Fija sobre implantes Removable
 - Observaciones:
 - Inferior: sino
 - Tercer cuadrante:
 - Fija Fija sobre implantes Removable
 - Cuarto cuadrante:
 - Fija Fija sobre implantes Removable
 - Observaciones:
 - Ajuste prótesis:
 - Superior: Correcto Defectuoso
 - Inferior: Correcto Defectuoso
 - Presencia de úlceras por roce: Si No
 - Higiene de la prótesis: Correcta Deficiente
- Presencia de tori mandibulares/maxilares: Si No

Identificación del paciente			
-----------------------------	--	--	--

EXPLORACIÓN DE PARTES BLANDAS:



LESIÓN	LOCALIZACIÓN

LESIÓN

- 0 = Ningún estado anormal
- 1 = Tumor maligno (cáncer oral)
- 2 = Leucoplasia
- 3 = Liquen plano
- 4 = Úlcera (aftosa, herpética, traumática)
- 5 = Gingivitis necrotizante aguda
- 6 = Candidiasis
- 7 = Absceso
- 8 = Otro trastorno (especifíquese si es posible):
- 9 = No registrado

LOCALIZACIÓN

- 0= Borde bermellón
- 1= Comisuras
- 2= Labios
- 3= Surcos
- 4 = Mucosa bucal
- 5 = Suelo de la boca
- 6= Lengua
- 7 = Paladar duro y/o blando
- 8 = Bordes alveolares/encías
- 9 = no registrado

LESIONES DE OSTEONECROSIS: **SI** **NO**

- Fecha de presentación:
 - Duración del tratamiento con BP (meses):
 - Número de lesiones y localización:
 - MS ; N° de lesiones:
 - ♣ Lesión 1:
 - Localización:
 - Estadio clínico: **0** **I** **II** **III**
 - ♣ Lesión 2:
 - Localización:
 - Estadio clínico: **0** **I** **II** **III**
 - ♣ Lesión 3 :
 - Localización:
 - Estadio clínico: **0** **I** **II** **III**
 - MI ; N° de lesiones:
 - ♣ Lesión 1:
 - Localización:
 - Estadio clínico: **0** **I** **II** **III**
 - ♣ Lesión 2:
 - Localización:
 - Estadio clínico: **0** **I** **II** **III**
 - ♣ Lesión 3:
 - Localización:
 - Estadio clínico: **0** **I** **II** **III**
- Factor desencadenante: (si es posible anotar fecha)
 - Exodoncia
 - Cirugía de implantes
 - Cirugía periodontal
 - Alveoloplastia
 - Trauma: (especificar causa)
 - Otras causas
 - Desconocido

- Tratamiento recibido:

- Suspensión de BP
 - ⤴ Tiempo de suspensión del BP (hasta resolución):
 - ⤴ Suspensión definitiva:
- Colutorio de CLHX
- Antibioterapia
- AINES v.o
- Legrado de tejido óseo necrótico
- Eliminación de secuestro óseo
- Exodoncia de dientes involucrados
- Si fractura ósea:
 - ⤴ Placa de reconstrucción
 - ⤴ Resección en bloque y placa
- Si fístula extraoral: desbridamiento

- Observaciones:

- Evolución:

- si resolución:
 - ⤴ fecha:
 - ⤴ tiempo transcurrido:
- no resolución:
 - ⤴ estadio:
 - ⤴ observaciones:

Identificación del paciente			
-----------------------------	--	--	--

- Pruebas complementarias:

- OPG:

- TAC:

- RMN:

- CTX:

- Biopsia:

- Microbiología:

Anexo IV: Escala de comorbilidad de Charlson.

Identificación del paciente			
-----------------------------	--	--	--

Edad del paciente: ____ años

	Si	No
SIDA (no únicamente HIV positivo)		
Enfermedad cerebrovascular		
EPOC		
Insuficiencia cardíaca congestiva		
Enfermedad de tejido conectivo		
Demencia		
Hemiplejía		
Leucemia(aguda o crónica)		
Linfoma		
Infarto de miocardio		
Enfermedad vascular periférica(incluye aneurisma de aorta 6 cm)		
Úlcus péptico		

	No	Sin afectación de órganos	Con afectación de órganos
Diabetes mellitus			

	No	Leve	Moderada	Severa
Enfermedad hepática				
Enfermedad renal				

	No	Sin metástasis	Con metástasis
Tumor sólido maligno			

Anexo V: Clasificación del estudio por la AEMPS.



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a ALEJANDRA OUTEIRIÑO FERNANDEZ

Vista la solicitud formulada con fecha **19 de julio de 2013**, por D^a **ALEJANDRA OUTEIRIÑO FERNÁNDEZ**, para la clasificación del estudio titulado “**Efectividad de un protocolo preventivo en el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares asociada al tratamiento con bifosfonatos.**”, con código **AOF-BIF-2013-01**. y cuyo promotor es D^a **ALEJANDRA OUTEIRIÑO FERNANDEZ**, se emite resolución a tenor de los siguientes antecedentes.

Con fecha **30 de julio de 2013**, se emite propuesta de resolución, otorgando un plazo de quince días al solicitante para presentar alegaciones. Transcurrido este plazo, no se han recibido alegaciones.

Por todo ello, el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como “**Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP).

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución.⁽⁵⁾

Madrid, a 5 de septiembre de 2013

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO


Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacovigilancia y Farmacovigilancia

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

⁵ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Anexo VI: Aprobación del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia.



Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia
Edificio Administrativo de San Lázaro
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia,

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado, en su reunión del 29/10/2013, el estudio post-autorización:

Título: Efectividad de un protocolo preventivo en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares asociada al tratamiento con bifosfonatos (EPOMB)
Versión: v2 de octubre de 2013
Tipo de estudio: EPA-SP
Promotor: Alejandra Outeiriño Fernández
Código: AOF-BIF-2013-01
Registro CEIC de Galicia: 2013/316

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos del Real Decreto 1344/2007 de 11 de octubre y la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia para la evaluación de estudios post-autorización

Este Comité emite un dictamen **FAVORABLE** a la realización del mencionado estudio en los Centros y por los investigadores principales relacionados a continuación:

Centros	Investigadores Principales
C.S. As Pontes, C.H.U A Coruña	Alejandra Outeiriño Fernández

En Santiago de Compostela, a 04 de noviembre de 2013

La Secretaria



Paula M. López Vázquez

Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia

D^a. Paula M. López Vázquez, Secretaria Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia,

HACE CONSTAR QUE:

1. El CAE de la Investigación de Galicia cumple los requisitos legales vigentes (R.D 223/2004 de ensayos clínicos, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).
2. El CAE de la Investigación de Galicia tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del CEIC de Galicia es:
 - D. Manuel Portela Romero. (**Presidente**). Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D^a. Irene Zarra Ferro. (**Vicepresidenta**). Farmacéutica de Atención Especializada.
 - D^a. Paula M^a López Vázquez, (**Secretaria**). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
 - D. Juan Vázquez Lago (**Secretario Suplente**). Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
 - D. Jesús Alberdi Sudupe. Médico especialista en Psiquiatría.
 - D. Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D. Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
 - D. Emilio Casariego Vales. Médico Especialista en Medicina Interna.
 - D. Xoán X. Casas Rodríguez. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D^a. Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora Social.
 - D. Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
 - D. José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
 - D. José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
 - D^a. Marta Gil Pérez. Licenciada en Derecho.
 - D^a. Pilar Gayoso Diz. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D. Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
 - D. Salvador Pita Fernández. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D^a. María Ponte García. Licenciada en Derecho.
 - D^a. Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
 - D^a. Susana María Romero Yuste. Médico Especialista en Reumatología.
 - D^a. Teresa Vázquez Pumaríño. Diplomada Universitaria de Enfermería.
 - D^a. M^a Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor / investigador, en Santiago de Compostela, a 29 de octubre de 2013



Anexo VII: Aceptación por parte de la Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña para la realización del estudio.



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. José Manuel Vázquez Rodríguez, Coordinador de Docencia e I+D+i del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

C E R T I F I C A

Que conoce la propuesta realizada por el Promotor e Investigadora Principal, D^a. Alejandra Outeiriño Fernández, de la Unidad de Salud Buco-dental del C.S. As Pontes de García Rodríguez, para que sea realizado en este Centro el estudio clínico con código de protocolo **AOF-BIF-2013-01**, y versión 2 de 17 Octubre 2013, titulado **"EFECTIVIDAD DE UN PROTOCOLO PREVENTIVO EN EL DESARROLLO DE OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS (EPOMB)"**.

Que acepta la realización de dicho estudio clínico en este Centro, el cual no comenzará a ejecutarse hasta que se disponga de la correspondiente autorización del Comité Autnómico de Ética de la Investigación de Galicia.

Lo que firma en A Coruña, a 7 Noviembre de 2013

Xerencia de Xestión Integrada
Coordinador de Docencia, I+D+i

Fdo.: D. José Manuel Vázquez Rodríguez
Coordinador de Docencia e I+D+i

Xerencia de Xestión Integrada

www.galiciasaude.es
Tel. 981 178 000
Xubias de Arriba, 84
15006 A Coruña

056618
J.C. 47