

*Análisis de eficacia de un protocolo odontológico en
la prevención de osteonecrosis maxilar secundaria al
uso de ácido zoledrónico en pacientes oncológicos*

TESIS DOCTORAL

José Antonio Coello Suanzes

DIRECTORES

**Antonio Castaño Seiquer
Ángel Rollón Mayordomo**



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

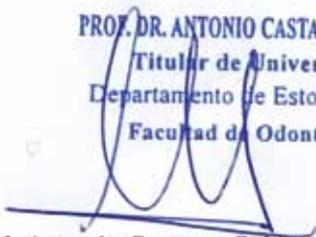
D. Antonio Castaño Séiquer, Doctor en Medicina y Cirugía, y Profesor Titular de Universidad adscrito al Departamento de Estomatología y **D. Ángel Rollón Mayordomo**, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral con el título “**ANÁLISIS DE EFICACIA DE UN PROTOCOLO ODONTOLÓGICO EN LA PREVENCIÓN DE OSTEONECROSIS MAXILAR SECUNDARIA AL USO DE ZOLEDRONATO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**” ha sido realizado por D. Jose Antonio Coello Suanzes, bajo nuestra dirección y reúne los requisitos y méritos suficientes para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Sevilla a 1 de septiembre de 2014.

PROF. DR. ANTONIO CASTAÑO SÉIQUER
Titular de Universidad
Departamento de Estomatología
Facultad de Odontología


Prof. Antonio Castaño Séiquer


Prof. Ángel Rollón Mayordomo

Agradecimientos

Es para mí una satisfacción la finalización de esta tesis doctoral, pero como todo trabajo de investigación, tiene detrás un sinfín de esfuerzos, sacrificios y horas de trabajo que no son posibles solamente por uno mismo, y es por lo que desde aquí me gustaría mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han colaborado en su desarrollo. Desde el primer momento que decidí asumir el cuidado y atención de estos pacientes e iniciar el proyecto de investigación, el trabajo y la colaboración de todos los miembros del Servicio de Cirugía Oral, Maxilofacial y Estomatología del Hospital Universitario Virgen Macarena ha estado siempre presente, y sin ella no hubiera sido posible su final, por lo que quiero mostrar a todos los que lo componen mi agradecimiento.

Mi agradecimiento a mis tutores y directores de tesis, el Prof. Antonio Castaño Seiquer y el Prof. Ángel Rollón Mayordomo, por su continuo apoyo, entrega y dedicación en formarme, asesorarme y corregirme hasta la finalización del trabajo. Por haberme transmitido ilusión y disciplina. Por haber dedicado su tiempo personal siempre que fue necesario.

Mi agradecimiento a Dña. Reyes García Rondón por su ayuda diaria, por su dedicación y esfuerzo en el cuidado y seguimiento de los pacientes, así como en la ordenación y custodia de todos los datos.

Mi agradecimiento a mi compañero Emilio Lledó Villar por su ayuda.

Mi agradecimiento a mi familia por su paciencia y comprensión.

A todos, muchas gracias.

*Largo es el camino de
la enseñanza por medio
de teorías; breve y eficaz
por medio de ejemplos.*

Lucio Anneo Seneca

INDICE

| | |
|--|-----------|
| JUSTIFICACIÓN..... | 13 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 15 |
| 1.1 Identificación del problema | 15 |
| 1.2 Antecedentes conocidos | 21 |
| 2 MARCO TEÓRICO..... | 31 |
| 2.1 OSTEONECROSIS..... | 31 |
| 2.1.1 Definición y criterios diagnósticos..... | 31 |
| 2.1.2 Estadios clínicos | 33 |
| 2.2 BIFOSFONATOS | 37 |
| 2.2.1 Definición y mecanismo de acción | 37 |
| 2.2.2 Tipos de Bifosfonatos..... | 38 |
| 3 HIPÓTESIS..... | 39 |
| 4 OBJETIVOS..... | 41 |
| 4.1 OBJETIVO GENERAL..... | 41 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 41 |
| 5 MATERIAL, SUJETOS Y MÉTODO | 43 |
| 5.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA..... | 43 |
| 5.1.1 Descriptores..... | 43 |
| 5.1.2 Bases de datos consultadas | 43 |
| 5.1.3 Estrategias de búsqueda..... | 43 |
| 5.2 DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 44 |
| 5.3 ÁMBITO DE ESTUDIO | 45 |
| 5.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO..... | 45 |
| 5.4.1 Criterios de inclusión | 45 |
| 5.4.2 Criterios de exclusión..... | 46 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 5.5 | TAMAÑO DE LA MUESTRA..... | 47 |
| 5.6 | PROTOCOLO DE TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO..... | 47 |
| 5.6.1 | Primera consulta odontológica..... | 47 |
| 5.6.2 | Tratamientos odontológicos previos..... | 50 |
| 5.6.3 | Consultas odontológicas sucesivas, revisiones..... | 51 |
| 5.6.4 | Recogida de datos..... | 52 |
| 5.7 | ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 53 |
| 5.7.1 | Análisis estadístico descriptivo..... | 53 |
| 5.7.2 | Análisis de contraste de hipótesis..... | 53 |
| 5.7.3 | Análisis estadístico multivariable..... | 54 |
| 5.8 | ASPECTOS ÉTICOS..... | 54 |
| 6 | RESULTADOS..... | 57 |
| 6.1 | Resultados descriptivos de la muestra..... | 57 |
| 6.2 | Resultados clínicos..... | 59 |
| 6.3 | Eficacia y efectividad clínica..... | 68 |
| 6.4 | Análisis multivariante..... | 68 |
| 6.5 | Difusión de resultados..... | 69 |
| 7. | DISCUSIÓN..... | 71 |
| 8. | BIBLIOGRAFÍA..... | 79 |
| 9. | ANEXOS..... | 93 |

JUSTIFICACIÓN

En el año 2003 se publica la primera serie de casos en la que se relaciona la osteonecrosis de los maxilares con la administración de bifosfonatos (BP) a pacientes oncológicos. Desde tan corto espacio de tiempo, a día de hoy la consulta en Pub Med con los descriptores Diphosphonates y Osteonecrosis nos arroja un resultado superior a los 1700 artículos.

Además, debido a los resultados obtenidos con la utilización de los BP en pacientes oncológicos con afectación ósea en relación al mantenimiento de su calidad de vida, y en la reducción de complicaciones y de necesidades de otros tratamientos más costosos en términos económicos y de calidad de vida, es de esperar que el gran incremento que ha sufrido su utilización en oncología cuando menos se mantenga en el tiempo, y lo que es más probable, que su uso e indicaciones se aumenten considerablemente.

Hasta el momento actual, las guías de práctica clínica para el manejo de los pacientes con osteonecrosis maxilar secundaria al uso de BP (ONM) se basan exclusivamente en consensos, no incluyendo evidencias de tipo I-II. A pesar de ello, la evidencia científica disponible en la actualidad sugiere que la realización de una consulta odontológica sobre el estado de salud oral del paciente, así como la aplicación de tratamientos odontológicos previos a la administración de BP por vía intravenosa, completado con la promoción de la salud y el seguimiento regular en el tiempo, constituye el principal método para reducir la incidencia de ONM en los pacientes oncológicos en tratamiento con BP intravenosos, lo que ha supuesto la implementación de programas de prevención de ONM mediante actuaciones y cuidados odontológicos. A pesar de la generalización de dichas recomendaciones, existen pocas experiencias en las que se demuestre la eficacia y efectividad de las actuaciones preventivas en relación a la reducción de incidencia de ONM, no existiendo ninguna publicada en España hasta el momento actual.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 *Identificación del problema*

Aproximadamente un 30% de los pacientes con enfermedades malignas van a desarrollar metástasis óseas a lo largo de su vida, siendo variable su prevalencia en los diferentes tumores solidos, así en el cáncer de mama es del 65%, próstata 75%, tiroides 60% pulmón 40%, y vejiga del 30-40% (1, 2).

Los BP intravenosos son fármacos que se utilizan sobre todo en pacientes que padecen mieloma múltiple o metástasis óseas de tumores sólidos, principalmente de mama, próstata, pulmón, vejiga, riñón y tiroides (2-11),

Aunque los BP inicialmente no incrementan la supervivencia, su uso se justifica por su potente capacidad inhibitoria de la reabsorción ósea osteoclástica así como la de estimular la apoptosis de los osteoclastos y de las células tumorales (12, 13), lo que conlleva una reducción significativa de las complicaciones secundarias a las metástasis óseas, principalmente la hipercalcemia, fracturas patológicas, compresiones medulares y el dolor (9), con reducciones de las complicaciones esqueléticas de hasta un tercio (14), lo que implica mejoras en la calidad de vida del paciente e importantes reducciones en la aplicación de radioterapia y cirugía paliativa (5, 8, 11, 15, 16), y mejoras en la mortalidad. El dolor óseo que aparece en los pacientes oncológicos, es de todos los diferentes tipos de dolores oncológicos, el más frecuente, y se trata de un tipo de dolor que afecta de forma muy importante a la calidad de vida del paciente.

Como consecuencia de la alta frecuencia de presentación de complicaciones en los pacientes oncológicos, los BP son fármacos que se prescriben rutinariamente en los mismos, siendo el ácido Zoledrónico el más utilizado (12, 17).

Entre sus efectos indeseables descritos inicialmente por Marx (2003) (18) y Ruggiero (2004) (19) se encuentra la ONM tanto secundaria a su administración por vía oral como por vía intravenosa, siendo esta última forma de administración la que presenta mayor

incidencia. Se trata de una afección que puede alcanzar cierta gravedad afectando en gran medida la calidad de vida de los pacientes debido a la presencia de dolor intenso, infecciones recurrentes, alteración del estado general, dificultades para la alimentación con molestias frecuentes y necesidad de interrupción, irritabilidad, insatisfacción, alteración del estado de ánimo con episodios de ansiedad y depresión, y pérdidas óseas y dentarias, estando los niveles de afectación en relación directa con los estadios clínicos alcanzados por la enfermedad (20, 21). Además, su curso presenta una evolución tórpida pudiendo obligar su aparición a la interrupción de los tratamientos, con lo cual no sólo puede afectar la calidad de vida del paciente sino incluso el tratamiento de la propia enfermedad subyacente, y no dispone en la actualidad de un tratamiento eficaz y satisfactorio, presentando un alto porcentaje de fracasos ante las diferentes alternativas terapéuticas disponibles (10, 22-26), por lo que en general se preconizan para su tratamiento la aplicación de protocolos mínimamente invasivos (27-30).

En relación a la incidencia de la ONM secundaria al uso de BP intravenosos, esta varía según la literatura entre el 0,8% y 15% (29, 31-39), aunque algunos autores como Badros y cols. (2006) (40) recogen un 24,5% y Boonyapakorn y cols. (2008) en un estudio prospectivo sobre 80 pacientes elevan esta cifra hasta el 28% (41). Fusco y cols. (2007) analizan la gran divergencia que existe en la literatura científica y manifiestan la necesidad de estudios de seguimiento de incidencia que nos permitan aproximarnos lo máximo a la realidad (42). En el reciente metaanálisis publicado por Lee y cols. (2014) (43) concluyen que el riesgo de aparición de ONM en pacientes oncológicos tratados con BP intravenosos, es ostensiblemente alto.

Existen una serie de factores de riesgo que se relacionan con una mayor incidencia de ONM (44-46). En primer lugar hemos de considerar los relacionados con el fármaco y que incluyen el tipo de BP empleado, la duración del tratamiento y la dosis. En relación al tipo de BP, la mayor incidencia se relaciona principalmente con los BP nitrogenados y dentro de ellos con el uso de ácido Zoledrónico y ácido Pamidrónico, aunque este último presenta una incidencia menor (19, 26, 28, 31, 35, 38, 41, 44, 47-49).

Para la Sociedad Americana de Oncología Clínica el ácido Zoledrónico es el BP intravenoso que presenta mayor potencia como inhibidor de la reabsorción ósea, lo que justificaría su relación con la mayor incidencia de ONM (50). Para Dimopoulos y cols. (2006) (49), el riesgo acumulado de desarrollar ONM es significativamente mayor para pacientes en tratamiento con ácido Zoledrónico sólo, que con ácido Pamidrónico sólo o ácido Pamidrónico más ácido Zoledrónico, siendo del 1% al primer año y del 15% a los cuatro años para el primer grupo, y del 0% en el primer año y del 5% a los cuatro años en el segundo grupo. En esta línea coinciden con los publicados por Zervas y cols. (2006) (35) sobre un estudio de 303 pacientes de mieloma múltiple en el que establecen que el riesgo de ONM con ácido Zoledrónico es 9,5 veces mayor que con ácido Pamidrónico sólo, y 4,5 veces mayor que con la secuencia ácido Pamidrónico más ácido Zoledrónico. Otro factor de riesgo a tener en cuenta es la cantidad de fármaco consumido, que parece presentar un efecto acumulativo del mismo a nivel del tejido óseo por lo que a mayor tiempo de tratamiento y dosis, mayor incidencia (31, 38, 40, 51), siendo menor el tiempo necesario para su aparición en el caso de ácido Zoledrónico en relación al ácido Pamidrónico (34, 35, 37, 51, 52). Bamias y cols. (2005) (32) establecen que la incidencia de ONM asciende desde un 1,5% para pacientes que han sido tratados entre 4 y 12 meses a un 7,7% en pacientes que han sido tratados entre 37 y 48 meses, estableciendo en sus conclusiones que el tiempo de exposición es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de ONM. Ortega y cols. (2007) (53) publican sobre una muestra de 52 pacientes de cáncer de próstata, que la mediana de dosis de ácido Zoledrónico en los pacientes que desarrollan ONM es de 17 con un rango de 9 a 24, y establecen mediante un análisis de regresión logística que el riesgo de padecer ONM está significativamente relacionado con el número de dosis recibidas, de forma que cada dosis adicional se correspondería con un incremento aproximado de riesgo de ONM del 10%. El mínimo de dosis necesarios para provocar ONM publicado en la actualidad es de cuatro dosis de ácido Zoledrónico (54).

También parece relacionarse con los niveles de incidencia de ONM la presencia o no de algunos tratamientos concomitantes con los BP, dentro de los cuales destacan la administración de quimioterapia y corticosteroides (44). Zervas y cols. (2006) (35) y Otto y cols. (2012) (55) establecen que existe una relación y mayor incidencia de ONM

en los tratamientos combinados entre ácido Zoledrónico y Thalidomide en pacientes con mieloma múltiple. Recientemente se han publicado estudios para valorar la posible influencia en la aparición de ONM de la asociación de BP intravenosos y ciertos tratamientos con actividad antiangiogénica como el Sunitinib y el Bevacizumab con resultados poco concluyentes en el primer caso y negativos en el segundo (56-59), o incluso la combinación de estos agentes antiangiogénicos con otros fármacos como la quimioterapia, presentando incrementos de incidencia de ONM. En este último caso, Aragon-Ching y cols. (2009) (60) presentan los resultados de un ensayo clínico en fase II en los que combinan Bevacizumab, Docetaxel, Thalidomide y prednisona sobre una muestra de 60 pacientes y presentan una incidencia de ONM del 18,3% (IC: 9%-28%). En relación al Denosumab se han publicado datos en comparación con al ácido Zoledrónico, así Stopeck y cols. (2010) (61) han publicado los resultados comparativos de un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego en fase III y aunque la incidencia de ONM presenta una incidencia menor a la publicada en la mayoría de los trabajos, la del Denosumab (2%) supera a la del ácido Alendrónico (1,4%), resultados equiparables a los obtenidos también por Saad y cols (2012) (29). No obstante, y más recientemente, Lipton y cols. (2012) (62) en un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego y en fase III publican que con el Denosumab la ONM se produce en la misma medida que con el ácido Zoledrónico (62).

Otros factores que se han relacionado en un inicio con una mayor incidencia de ONM han sido el consumo de alcohol y tabaquismo (44) aunque existen publicaciones que no lo corroboran (31).

Una mayor incidencia de ONM se ha relacionado también con grupos de edad avanzada y el sexo femenino (44). Estos datos parecen más bien estar relacionados con el hecho de que los procesos oncológicos son mucho más frecuentes en personas de edad avanzada y de que el cáncer de mama es significativamente más frecuente en mujeres que en hombres, constituyendo al menos en España y exceptuando el cáncer de piel, el tercer tipo de cáncer en cuanto a frecuencia se refiere (63). En relación al sexo, cuando se analizan los datos de incidencia de ONM en muestras de pacientes con mieloma múltiple no se aprecian diferencias significativas (55).

También parece existir una relación entre la enfermedades sistémicas de base y la incidencia de ONM. Dentro de las publicaciones de estudios retrospectivos se observan diferencias de incidencia en función de la enfermedad de base, destacando la mayor incidencia de ONM en pacientes con mieloma múltiple (38, 40, 46), así Bamias y cols. (2005) (32) publican una incidencia de ONM del 9.9% en pacientes con mieloma múltiple frente a un 6,5% en pacientes con cáncer de próstata y a un 2,9% en pacientes con cáncer de mama. Zervas y cols. (2009) (35) sobre una única muestra de 303 pacientes con mieloma múltiple establecen una incidencia del 11,02% de ONM. Wang y cols. (2007) (64) también recogen incidencias comparativas entre pacientes con mieloma múltiple, cáncer de mama y cáncer de próstata y aunque el grado de incidencia detectado es menor al de otros autores, se siguen manteniendo las diferencias de incidencia entre pacientes con mieloma múltiple y pacientes con cáncer de mama y de próstata, siendo estas del 3,8%, 2,5% y 2,9% respectivamente. Estas cifras se incrementan considerablemente en los trabajos de Badros y cols. (2006) (40), alcanzando el 24,5%. En relación a la prevalencia, Otto y cols. (2012) (55) publican una mayor prevalencia de ONM en pacientes cáncer de mama que en mieloma múltiple.

Siguiendo con las enfermedades sistémicas se ha contemplado la posibilidad de que la Diabetes Mellitus tipo II pueda actuar como factor de riesgo para la ONM (65, 66), pero disponemos de resultados contradictorios (31, 65).

Como factores de riesgo locales hemos de mencionar la enfermedades orales concomitantes, los tratamientos odontológicos que puedan conllevar exposición ósea y algunas alteraciones anatómicas. Dentro de las enfermedades orales, es muy alta la prevalencia de pacientes con ONM y enfermedad periodontal, seguida de la presencia de caries dental, abscesos dentales, tratamientos de conductos y la presencia de torus mandibular (34, 44, 52).

Como factores desencadenantes de ONM se encuentra en primer lugar la exodoncia, con cifras variables entre un 60% y un 81% (29, 34, 36, 54), seguida de la periodontitis avanzada, las úlceras por decúbito secundarias al uso de prótesis mal adaptadas, la cirugía periodontal, los implantes dentales y la cirugía endodóntica (10, 24, 26,

36-38, 54, 55). A este respecto, debemos recordar que las indicaciones principales de exodoncias las constituyen la presencia de caries dental y la enfermedad periodontal, ambas enfermedades crónicas y de las más prevalentes del ser humano. En la Encuesta de Salud Oral en España 2010 (67), la prevalencia de historia de caries en el grupo de edad de 65-74 años es de 94,2% (IC-95%: 92,1-96,3) con un índice CAOD del 14,66 (IC 95%: 13,8-15,45). Así mismo, la prevalencia de caries activa para el mismo grupo de edad es del 43,5% (IC-95%: 39,2-52,4), estando muy en relación con el nivel social, siendo mayor la prevalencia en los niveles sociales bajos. En relación a las enfermedades periodontales y tomando como referencia el Índice Periodóntico Comunitario (IPC) en el grupo de edad 65-74 años, sólo el 5,8% se encontraban ausentes de enfermedad. Al igual que en relación con la caries, estos indicadores empeoran en niveles sociales bajos.

No es imprescindible la presencia de factores desencadenantes para la aparición de la ONM, pudiéndose producir esta de forma espontánea en ausencia de factores desencadenantes (40, 54). Badros y cols. (2008) (24) en un estudio prospectivo en pacientes con mieloma múltiple concluyen que las ONM espontáneas son más resistentes a la curación y más proclives a la recidiva.

A la importancia del problema hemos de añadirle que la presencia de ONM como ya hemos mencionado anteriormente es dosis y tiempo dependiente, presentado el fármaco una acumulación en la matriz ósea mineralizada (68) que permite medir niveles hasta en 10 o más años tras la finalización del tratamiento (69-71), desconociendo con certeza el tiempo de imposibilidad de tratamientos odontológicos invasivos una vez suspendido (33, 44, 72-74).

La literatura científica disponible en la actualidad sugiere, por consenso, que la mejor medida existente para el control de la ONM secundaria al uso de BP es la prevención mediante la realización de una valoración odontológica previa al inicio del tratamiento con BP, eliminando todos los factores de riesgo odontológicos conocidos que puedan causar ONM por exigir una intervención oral que conlleve exposición ósea (6, 18, 19, 22, 44, 45, 73, 75-83), así como el seguimiento y aporte de cuidados que eviten la apa-

rición de dichos factores y la mejora de la higiene oral, e incluso la remisión del paciente a centros con experiencia en este tipo de pacientes (74).

1.2 *Antecedentes conocidos*

En el año 2001 aprueba la FDA el uso del ácido Zoledrónico para el tratamiento de la hipercalcemia maligna y el mieloma múltiple, mostrándose como un potente inhibidor de la reabsorción ósea osteoclástica, sin que se hubiese detectado ningún caso de ONM tras 23 ensayos clínicos en el que se incluyeron a 3.428 pacientes. En 2002, la FDA informó de nueve casos de ONM ocurridos en pacientes con cáncer en tratamiento con BP intravenosos, y en septiembre de 2003 los envases de ácido Zoledrónico incluyen la ONM dentro del apartado de posibles efectos adversos, siendo también en 2003 cuando se publican los primeros casos de ONM en relación con el uso de BP, una primera seria de 36 casos por Marx y cols. (18) junto con otra de 5 casos por Migliorati (84), seguida por otra de 63 casos por Ruggiero y cols. en 2004 (19). Desde los trabajos de Marx, Migliorati y Ruggiero, es conocida la relación entre la ONM y la administración de BP por vía intravenosa, siendo posteriormente confirmada dicha relación con múltiples publicaciones (10, 37, 53, 55, 85-90). Es en el año 2004 cuando Novartis, fabricante del Zometa® (Ácido Zoledrónico) y Aredia® (Ácido Pamidrónico) y posteriormente a su comercialización, emite un documento a la comunidad médica con las primeras instrucciones en relación a la asociación entre consumo de Ácido Zoledrónico y ONM, haciendo especial hincapié en las actuaciones quirúrgicas orales como factor de riesgo principal y aconsejando la valoración odontológica del paciente previamente a la administración del fármaco. Con posterioridad, en 2005, estas precauciones son extendidas a todas las diferentes formas de presentación de BP, incluidas las de administración por vía oral (91).

En noviembre de 2005, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emite una Nota Informativa en la que se recogen recomendaciones de prevención específicas para la ONM.

En febrero de 2006 Novartis convoca un reunión internacional de expertos en el campo de la cirugía y patología oral, oncología médica, enfermedad ósea metabólica y ortopedia para el análisis de toda la información existente, y la emisión de recomendaciones diagnósticas, elaboración de medidas de prevención y tratamiento de la ONM en pacientes con cáncer que recibían tratamientos con BP intravenosos (76).

Desde entonces todos los expertos, por consenso, establecen la prevención como el principal instrumento para prevenir la aparición de ONM y proclaman para ello la revisión previa odontológica de los pacientes tributarios de tratamiento junto con el seguimiento y promoción de la salud oral (29), existiendo pocas evidencias de su eficacia puesto que se basan principalmente en estudios retrospectivos (6, 22, 55, 76-78) y preconizándose la necesidad de realizar estudios prospectivos que validen la eficacia de las medidas preventivas (54).

En el momento actual existen pocas experiencias publicadas que evalúen la eficacia y efectividad de estas medidas odontológicas preventivas recomendadas mediante estudios prospectivos. La Verde et al. realizan en 2008 (33) el primer estudio sobre eficacia de medidas preventivas de ONM mediante un estudio retrospectivo sobre 186 pacientes con cáncer, principalmente de mama, próstata y pulmón, y tratados con ácido Zoledrónico, precedido o no de ácido Pamidrónico y divididos en dos grupos. El grupo A, con una edad media de 67,9 años es un estudio retrospectivo (n= 119) sobre pacientes sin medidas preventivas. El grupo B, con una edad media de 69,1 años en el que se aplican las medidas preventivas es un estudio de seguimiento. Al grupo B (n=67 + 50), se les aplicó un protocolo preventivo odontológico consistente en un examen clínico de la cavidad oral por el oncólogo, valoración dental en centro especializado por un dentista de todos aquellos pacientes que presentaban algún síntoma relacionado con la cavidad oral (dolor, disestesia, movilidad dentaria,...etc.), y educación del paciente. La educación consistió en que todos los pacientes fueron informados e instruidos sobre la importancia de una adecuada higiene oral, la necesidad de evitar cualquier tratamiento dental invasivo durante el tratamiento con BP, y la necesidad de informar al oncólogo sobre la aparición de cualquier síntoma oral inicial. El grupo B fue sometido

a un seguimiento durante 23 meses. El grupo A recibió 8,7 ciclos/paciente de BP y el grupo B 9 ciclos/paciente.

La incidencia de ONM registrada fue del 8,6% en total (16 casos), 7,2% (8 casos) en el grupo A y 6,7% (8 casos) en el grupo B. El 78% de las ONM correspondieron a la mandíbula. Entre sus resultados aportan datos sobre la gravedad de la evolución clínica de la ONM, siendo esta de menor intensidad en los pacientes del grupo sometidos a controles clínicos y medidas preventivas, presentando mejor evolución los pacientes tratados mediante antibióticos y tratamientos dentales conservadores. No aportan datos sobre los diferentes tratamientos dentales realizados antes, durante ni después de la administración del tratamiento con BP. Los pacientes sometidos a cirugía mayor presentaron mayores secuelas en términos de dolor, infecciones recurrentes, exposición ósea, déficits masticatorios, estéticos y problemas nutricionales sin cuantificación.

Entre sus conclusiones se encuentran que los pacientes que vayan a recibir tratamiento con BP deben ser remitidos para una primera consulta dental con el objeto de mejorar su salud periodontal, eliminar la caries dental y los focos infecciosos y abscesos, retirar o adaptar prótesis dentales defectuosas y mejorar la higiene bucodental. Que deben ser monitorizados y sometidos a cuidadosas exploraciones orales de forma periódica, cada tres meses, especialmente en tratamientos con BP de más de un año de duración y preferiblemente por dentistas expertos. Que en caso de síntomas se deberá incrementar los controles. Que los oncólogos deben de examinar la cavidad oral antes de iniciar el tratamiento con BP y antes de administrar cada dosis, y que deben de trabajar coordinados para un óptimo tratamiento con los dentistas. Que deben de evitar todos los tratamientos invasivos y que el tratamiento de la caries dental debe de ser conservador.

Ripamonti y cols. en 2009 (54), en el Instituto Nacional contra el cáncer de Milán, realizan un análisis sobre eficacia de medidas preventivas de ONM mediante estudio ambispectivo, en pacientes en tratamiento con ácido Zoledrónico (25%), ácido Pamidrónico(62,2%),ácido Zoledrónico más ácido Pamidrónico (8%) y Clodronato (5%), tanto oncológicos como por osteoporosis. De la muestra total de 966 pacientes,

903 correspondían a pacientes oncológicos, de los cuales el 73% correspondían a cánceres de mama y con escasa presencia de pacientes con mieloma múltiple (0,3%). El trabajo consiste en un estudio prospectivo (n=154) desde el 15 de abril de 2005 al 28 de febrero de 2007 donde se aplican medidas preventivas y revisiones cada seis meses y de los cuales solo 117 (76%) han recibido ácido Zoledrónico, y un estudio retrospectivo (n=812) desde el 1 de enero 1999 hasta el 14 de abril de 2005 donde no se aplicaron medidas preventivas y siendo seguidos hasta el 28 de febrero de 2007. El criterio diagnóstico de ONM manejado establece un periodo de 6 semanas sin curación y exposición ósea, realizándose básicamente por los signos clínicos y no realizándose ortopantomografía previa en todos los casos. Compara la proporción de incidencia y tasa de incidencia de ONM en ambos grupos. El criterio de inclusión es haber recibido al menos una dosis de BP.

El grupo prospectivo fue sometido a exploración oral y radiológica mediante ortopantomografía. Se siguieron controles dentales cada seis meses durante el tratamiento con BP. Como prestaciones odontológicas se ofrecieron exodoncias y tratamientos periodontales superficiales y profundos, así como odontología conservadora y tratamientos endodónticos. Noventa y nueve pacientes (64,2%) no precisaron ningún tratamiento odontológico.

La mediana del periodo de seguimiento en el grupo prospectivo es de 11,4 meses, (0,1-22,7 meses) y de 9,3 (0,1-94,2) en el retrospectivo, tiempo relativamente corto que puede subestimar la incidencia de ONM en el grupo preventivo.

Presentan un total de 28 ONM (2,9%), 22 por exodoncias y 3 por prótesis. La dosis mínima reflejada para la aparición de ONM es de cuatro. La localización fue de 20 casos en mandíbula (71,4%), 7 en maxilar (25%) y 1 (3,6%) en ambos. Del total, 2 casos (1,3%) son en el grupo prospectivo, con ácido Zoledrónico y se desarrollan tras exodoncia y 26 casos (3,2%) en el retrospectivo. En el total, el rango de dosis de BP en el momento de aparición del absceso fue de 4-24 para el Zoledrónico como agente terapéutico único.

Como conclusión destaca que la ONM es prevenible en importante medida, y que la adopción de medidas preventivas puede reducir su incidencia, pasando la proporción de incidencia de un 3,2% a 1,3% tras su implantación en el grupo total y de 5,51% a 1,71% en el grupo tratado con ácido Zoledrónico. La tasa de incidencia fue de 0,029 casos/año en el grupo retrospectivo, reduciéndose a 0,014 casos/año en el grupo prospectivo, todo ello en un análisis por intención de tratar (razón tasa de incidencia 2,07).

Dimopoulos, M.A. y cols. en 2009 (20) estudiaron la eficacia de medidas preventivas de ONM mediante un estudio ambispectivo, en 128 pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con Acido Zoledrónico. Establecen dos grupos, grupo A (n=38) en el que las medidas preventivas se aplican posteriormente al inicio del tratamiento con BP, y grupo B (n=90) en el que las medidas preventivas se aplican previamente al tratamiento con BP. Como criterio de inclusión se recoge el haber recibido al menos 6 dosis de ácido Zoledrónico. Como criterio diagnóstico de ONM se tomo la presencia de exposición ósea por un periodo de al menos 6 semanas. Se intentan realizar diagnósticos de ONM con carácter retrospectivo mediante evaluación de historias en el grupo A. Dieciséis pacientes (12.5%) desarrollaron ONM, 10 en el grupo A (26,3%) y 6 en el B (6,7%), y 12 de ellos fueron tras exodoncia. Del total de ONM, 13 (81,25%) fueron en mandíbula. La mediana de tiempo de exposición a BP en pacientes con ONM fue de 32,5 meses (5,1-61), frente a 29 meses (5-103) en los que no desarrollaron ONM.

Concluyen que el riesgo de desarrollar ONM es menor en aquellos pacientes sometidos a medidas odontológicas preventivas, casi tres veces menos, aunque el riesgo no desaparece del todo. La proporción de incidencia pasa de 26,3% a 6,7% y la tasa incidencia de 0,67 personas/mes a 0,23 personas/mes (razón tasa incidencia 2,92). El riesgo acumulado para el desarrollo de ONM fue del 16% (IC 95%; 6%-31%) para el grupo A, frente al 5,5% (IC 95%; 1%-16%) para el grupo B.

Como principal debilidad tendríamos que destacar que la mediana del tiempo de exposición a BP en el grupo A (40 meses) es mucho mayor que en el grupo B (24,6 meses) no quedando claro en su publicación si estas cifras se corresponden con número

de dosis, lo que puede infravalorar la incidencia de ONM en dicho grupo. Igualmente, el tiempo de seguimiento en el grupo B es menor.

También constatan como La verde y cols., (33) que la evolución clínica de los pacientes sometidos a medidas preventivas es más favorable y alcanzan estadios clínicos menores tras la aplicación de medidas preventivas, no existiendo ningún estadio III. (45)

Vandone, A.M. y cols. en 2011 (92) realizan un estudio prospectivo, cuasi experimental controlado no aleatorizado sobre 211 pacientes con tumores sólidos y tratamiento con BP intravenosos (Ácido Zoledrónico y Ácido Zoledrónico más ácido Pamidrónic), sometidos al menos a una evaluación previa y seguidos durante 47 meses de los cuales 6 desarrollaron ONM (2,8%). El 53,3% eran carcinoma de mama, el 66% de próstata, el 9,9% de pulmón y sólo 2 pacientes presentaban Mieloma múltiple. Se establecen dos grupos de seguimiento, uno con el tratamiento de BP ya iniciado (control) y otro no (preventivo) al que se le aplican tratamientos odontológicos previos. Ambos reciben tratamientos odontológicos durante el seguimiento mediante consultas cada 3-4 meses con limpieza oral profesional y revisión dental.

La media de seguimiento fue de 506 días (16,8 meses) (SD 284,4 días) con un rango de 37 a 1262 días, y una mediana de 491 días.

El grupo preventivo (129 pacientes) recibieron una media de 8,3 dosis de BP/paciente (SD 5,64) presentando una exposición media a los mismos de 277 días (9,2 meses) (SD 258,7 días) y una mediana de 201 días con un rango de 25 a 1465 días. En este grupo se desarrollan 5 ONM (3,8%). De los 129 pacientes, un 51,9% (67) precisaron medidas preventivas. El tipo de medidas preventivas aplicadas fueron: conservadoras en 15 pacientes (22,4%), exodoncias en 47 pacientes (70,1%), conservadora más exodoncias en 3 pacientes (4,5%) y retirada de implantes en 1 paciente (1,5%).

El grupo control lo forman 82 pacientes que han iniciado tratamiento antes de su primera visita al menos con una dosis. Recibieron una media de 17,9 (SD 10,97) dosis de BP/paciente presentando una exposición media a los mismos de 758 días (25,26

meses) (SD 555,5) y una mediana de 596 días con un rango de 29 a 2382 días. En este grupo se desarrolla 1 ONM (1,2%).

De los 82 pacientes 21 (25,6%) precisaron medidas preventivas y 61 pacientes (74,4%) no. El tipo de medidas preventivas aplicadas fueron: conservadoras en 19 pacientes (90,5%), exodoncias en 2 pacientes (9,5%), conservadora más exodoncias en 0 pacientes, y retirada de implantes en 0 pacientes.

En la primera consulta todos los pacientes son sometidos a una exploración general consistente en exploración extraoral en búsqueda de posibles inflamaciones en cabeza y cuello que pudieran tener relación con la cavidad oral, y a una exploración intraoral para una análisis general de la dentición, así como a un estudio radiológico mediante radiografía panorámica, buscando en particular los dientes irrecuperables, enfermedad periodontal severa tanto general como localizada, tratamientos endodónticos incorrectos, periimplantitis, osteólisis periapicales, quistes, enfermedades de la mandíbula, y prótesis defectuosas o incorrectamente adaptadas, siendo todos estos punto corregidos. Como tratamientos dentales aplicados antes del tratamiento con BP comunican: información de las ventajas del tratamiento con BP y de posibilidad de ONM como efecto adverso, radiografía panorámica, exodoncias, tratamientos conservadores (no se especifican), ajustes de prótesis, educación en el mantenimiento de una higiene oral adecuada, y corrección de factores de riesgo (tabaquismo, consumo de alcohol, diabetes mal controlada). También recibieron una carta para su dentista habitual informando sobre la asociación BP-ONM, factores de riesgo y procedimientos dentales que deben de ser evitados.

Como tratamientos dentales realizados durante el tratamiento con BP refieren evaluación de integridad de la mucosa, radiografía panorámica y tomografía computarizada anual, procedimientos de higiene oral profesional con frecuencia, educación permanente sobre la importancia del mantenimiento de una higiene oral adecuada, visitas de seguimiento cada seis meses y control de los factores de riesgo (tabaco, alcohol y diabetes).

En general existen grandes diferencias entre el grupo control y el grupo preventivo en relación a la media de dosis/paciente de BP y del tiempo de exposición al mismo.

Sus resultados concluyen que la aplicación de programas dentales preventivos en pacientes oncológicos que van a ser sometidos a tratamiento con BP intravenosos reducen la frecuencia de ONM. Reseñamos que en su discusión Vandone (92) no hace referencia al trabajo realizado por Dimopoulos, M.A. en 2009, (20) pero si hace referencia a una comunicación congresual de Bamias, A y cols. de 2008 y a la cual nosotros no hacemos referencia en nuestro trabajo (93).

Bonacina, R. y cols. en 2011 (31) publican un estudio prospectivo, cuasi experimental controlado no aleatorizado con el objetivo de evaluar la eficacia de medidas preventivas aplicadas a una muestra de 282 pacientes oncológicos, que sólo reciben ácido Zoledrónico, con una mediana de edad de 67 (30-75) y de los que el 57,45% son mujeres. El estudio establece dos grupos, AP (n=217) que nunca han recibido previamente BP, y el grupo OB (n=65) que ya habían recibido tratamiento con BP. Todos los pacientes fueron sometidos a exploración extra e intraoral, radiografía panorámica, identificación de factores de riesgo y plan de tratamiento para eliminación de los mismos, con seguimiento cada 6 meses.

Del total, el 48,58% eran cáncer de mama, el 31,4% de próstata, el 9,9% de pulmón y el 6% de riñón. El 5% del total presentaba Diabetes M. Tipo II, y ninguno de ellos desarrolló ONM.

En el grupo OB, 3 pacientes (4,6%) presentaban ONM antes de la primera visita, y 7 (10,8%) la desarrollaron en los 18 meses posteriores de seguimiento, mientras que en el grupo AP ninguno desarrollo ONM durante el mismo periodo. Tan sólo 2 casos (20%) de ONM presentaron exodoncias previas.

La media de dosis de ácido Zoledrónico recibidas por paciente fue de 7,6 en el grupo OB y de 4,3 en el AP. Es importante resaltar la gran diferencia de dosis media entre ambos grupos y la baja media registrada para el grupo AP (4,3), pues en el análisis

estratificado de los datos se aprecia que la frecuencia de ONM es mayor en pacientes con altas dosis de ácido Zoledrónico, lo que podría haber influido en el resultado de la baja incidencia de ONM en el grupo AP.

No observan asociación significativa entre ONM y el sexo, edad, estatus de fumador, consumo de alcohol, diabetes, radioterapia, corticoterapia y procedimientos dentales quirúrgicos.

Luliis, F. y cols en 2014 (94) realizan un estudio de seguimiento prospectivo cuasi experimental controlado y no aleatorizado con 200 pacientes en tratamiento con ácido Zoledrónico. Presentan cáncer de mama, próstata, pulmón y otros, con ausencia de pacientes con mieloma múltiple. Instauran un programa de prevención (exploración inicial, estudio radiológico, preparación odontológica) y de seguimiento (refuerzo motivacional mensual con la aplicación de la dosis de ácido Zoledrónico). La edad media es de $68,3 \pm 3,9$ (SD). Mediana de seguimiento de 6 meses, entendido como la diferencia entre la primera y última visita. La incidencia de ONM es de 0. Solo presentan resultado de patología oral en fumadores y no fumadores, referidos a cada tipo de cáncer.

No encontramos más estudios que los mencionados en los que se trate de evaluar la eficacia de medidas odontológicas de prevención de la ONM secundaria BP intravenosos en pacientes oncológicos, no existiendo ninguna experiencia en Andalucía ni España.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 OSTEONECROSIS

2.1.1 Definición y criterios diagnósticos

La osteonecrosis consiste en la necrosis del hueso causada por la obstrucción de su aporte sanguíneo. En general, la osteonecrosis de maxilares son osteomielitis crónicas que van a presentar en su evolución un curso lento y que no tienen tendencia a la curación espontánea. La osteonecrosis puede ser el resultado de diferentes causas entre las que destacan la radioterapia de la región de cabeza y cuello, el tratamiento crónico con corticosteroides, la infección por virus herpes en pacientes inmunocomprometidos, determinadas infecciones mal controladas y traumatismos importantes, siendo el agente causal el que determinará el término a utilizar en cada caso, siendo el principal ejemplo la osteoradionecrosis.

Recientemente se ha descrito una nueva forma de osteonecrosis de maxilares en relación con la administración de BP. El primer término utilizado para su descripción, “osteonecrosis” (quimio osteonecrosis), fue acuñado oralmente por Migliorati el 2004 en la reunión de la Academia Americana de Medicina Oral en Key Biscayne, modificado y publicado posteriormente por el propio Migliorati C.A. y cols. en 2005 como osteonecrosis asociada a BP (BON) (47). Con posterioridad a ello se han acuñado diferentes términos por lo cual, en aras de conseguir una nomenclatura estandarizada, un grupo de expertos propuso en 2008 el manejo del término osteonecrosis asociada a BP (79).

En la actualidad la patogenia de la ONM no es aún bien conocida, sólo parcialmente, e impresiona que responde a una etiología multifactorial (55).

Como singularidad debemos recordar que la osteonecrosis asociada a BP sólo se localiza en los maxilares, no existiendo ninguna referencia en la literatura científica de su localización en otros huesos del organismo, estando ello probablemente en relación con el alto grado de remodelamiento óseo de los maxilares y concretamente del proce-

so alveolar, en comparación con otras localizaciones óseas del organismo (95), lo que favorece la acumulación de fármaco en estas zonas en pacientes en tratamiento con BP. La localización de la ONM no presenta una distribución homogénea entre ambos maxilares, siendo su frecuencia mayor en la mandíbula y superando esta el 60% de los casos (19, 20, 26, 31-33, 41, 48, 55, 96) y presentando en general una predilección por la zona de molares y premolares (55).

La definición de Osteonecrosis Maxilar por BP así como sus criterios diagnósticos han sido adoptados por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) en el año 2007 (45). En su documento de consenso exponen que para poder realizar el diagnóstico de osteonecrosis relacionada con el uso de BP se deben de dar conjuntamente las siguientes tres circunstancias:

- Que exista una exposición de hueso necrótico en territorio maxilar y con una duración de al menos ocho semanas (fotografía 1).
- Que el paciente no haya sufrido tratamiento previo mediante radioterapia de mandíbula ó de la región cráneo facial.
- Estar en la actualidad o haber estado previamente en tratamiento con BP.



Fotografía 1: *exposición ósea espontánea*

2.1.2 Estadios clínicos

Los signos y síntoma mas relevantes en la ONM son la presencia de dolor, inflamación de tejidos blandos, eritemas, úlceras mucosas, movilidad dental de los dientes afectados e incluso su pérdida, abscesos y fístulas mucosas y cutáneas junto con la exposición de tejido óseo de aspecto necrótico (81, 97) (fotografías 2 y 3). No obstante, previamente a la exposición del tejido óseo pueden aparecer cualquier o varios de los síntomas mencionados anteriormente y en menor proporción algunos pacientes pueden presentar signos atípicos de adormecimiento o parestesias (22). Radiológicamente, la ONM no presenta características específicas. Es manifiesta la imagen de destrucción ósea a medida que avanza el proceso así como la presencia de secuestros óseos (81) (fotografía 4)



Fotografía 2: comienzo con dolor y fístula



Fotografía 3: exposición ósea a los 4 meses



Fotografía 4: imagen de ONM bilateral con signos radiológicos de secuestros óseos

En relación a los episodios de agudización con infección, es frecuente tras la toma de muestras de supuración para cultivos la aparición de flora mixta bacteriana y Actinomicetes, pudiendo ser la presencia de este último superior al 70%. (40, 90, 98).

En mayo de 2006 Weitzman (76) publica una clasificación de ONM basada en la severidad de los síntomas y en la presencia de lesiones, tamaño y número. La primera clasificación de la ONM según estadios clínicos, fue publicada por Ruggiero en octubre de 2006 (75), en la que se establecían tres estadios clínicos, todos ellos con exposición ósea y posteriormente asumida por la AAOMS en el año 2007 en su documento de consenso (45), con propuestas de modificación por Bagan en julio de 2009 (99) y modificada en 2009 por la AAOM (83) de la siguiente forma:

Estadio 0: no existe evidencia de exposición de hueso necrótico, pero si la presencia de síntomas o hallazgos clínicos y/o radiológicos inespecíficos (odontalgia sin causa aparente, dolor sordo en cuerpo mandibular que se puede irradiar a la región temporomandibular, dolor en los senos maxilares, movilidad dental que no se explica por enfermedad periodontal, fístula periapical que no se explica por necrosis pulpar secundaria a caries dental, pérdida o reabsorción ósea alveolar no atribuible a enfermedad periodontal, cambios en la trabeculación del tejido óseo, falta de remodelación ósea en alveolos tras exodoncias o un espesamiento/oscurecimiento del ligamento periodontal con un engrosamiento de la lámina dura y reducción del espacio periodontal).

Estadio I: exposición de hueso necrótico en pacientes totalmente asintomáticos y sin evidencias de infección (fotografía 5).

Estadio II: exposición de hueso necrótico asociada con infección que se manifiesta mediante la presencia de dolor y eritema de la zona de hueso expuesto, pudiéndose acompañar o no de secreción purulenta (fotografías 6 y 7).

Estadio III: exposición de hueso necrótico con dolor e infección y uno o más de los siguientes signos: exposición de hueso necrótico que se extiende más allá del hueso alveolar (borde basal del cuerpo y rama de la mandíbula, seno maxilar o arco cigomáti-

co en el maxilar), resultando en una fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oro antral u oro nasal, u osteolisis que se extiende hacia el borde basal de la mandíbula o suelo del seno maxilar (fotografías 8, 9 y 10).



Fotografía 5: exposición ósea asintomática, estadio I



Fotografía 6: exposición y eritema. Estadio II



Fotografía 7: mismo caso, supuración. Estadio II



Fotografía 8: *fístula extraoral. Estadio III*



Fotografía 9: *mismo caso. Exposición ósea*



Fotografía 10: *mismo caso. Fractura de cortical ósea mandibular. Estadio III*

2.2 BIFOSFONATOS

2.2.1 Definición y mecanismo de acción

El pirofosfato inorgánico es un producto normal del metabolismo humano que se comporta como un inhibidor natural de la formación y agregación de los cristales de fosfato cálcico. Los BP son análogos estructurales del pirofosfato inorgánico de origen sintético que presentan una gran afinidad por el calcio, lo que hace que se concentren selectivamente en el tejido óseo uniéndose a su matriz mineral.

Los BP tienen una estructura muy similar al pirofosfato y no son metabolizables, la porción que no se fija al hueso se elimina con facilidad por la orina, siendo en el caso de los nitrogenados un 50% y el resto se une al hueso, presentando un efecto inhibitorio potente de la reabsorción ósea (71, 100), lo que justifica su uso en todos los desórdenes óseos que se acompañan de un incremento de la misma.

Mientras los pirofosfatos están compuestos de dos grupos fosfatos unidos por enlaces fosfoanhídridos a un átomo de oxígeno (estructura P-O-P), los BP están compuestos por dos grupos fosfatos unidos por enlaces fosfoésteres a un átomo de carbono (estructura P-C-P), y esta estructura (Figura 1) hace que los BP sean más resistentes a la hidrólisis en medios ácidos que los pirofosfatos, permitiéndoles fijarse con gran avidez a la superficie de los cristales de hidroxiapatita. Una vez fijado al hueso, impide tanto la disolución de los cristales de hidroxiapatita, como la resorción ósea por parte de los osteoclastos, al inhibir su actividad y estimular su apoptosis, reduciendo el turn over óseo por encima de un 60% (101) (Figura 2). Además poseen propiedades antiangiogénicas que podrían reducir el flujo sanguíneo intraóseo (6).



Fig. 1: Estructura básica de los Bifosfonatos



Fig. 2: Mecanismo de acción de los bifosfonatos

2.2.2 Tipos de Bifosfonatos

La modificación de las diferentes cadenas laterales (R_1 y R_2) unidas al átomo de carbono en la estructura básica del pirofosfato, origina las diferentes generaciones de BP, con diferentes niveles de actividad. En la actualidad existen dos tipo de BP, los nitrogenados (que incorporan una molécula de nitrógeno a la cadena lateral R_2) y los no nitrogenados, siendo los nitrogenados los de última generación y los que presentan mayor potencia formando parte de este grupo el ácido Zoledrónico (100) (Figura 3).

| Tipos de Bifosfonatos | | | |
|-----------------------|-------------|-----------------------|---------------|
| | Nitrogenado | Vía de administración | Potencia |
| Etidrónico | No | Oral | 1 |
| Clodrónico | No | Oral/IV | 10 |
| Tiludrónico | No | Oral | 50 |
| Alendrónico | Si | Oral | 1.000 |
| Risedrónico | Si | Oral | 1.000 |
| Ibandrónico | Si | Oral/IV | 1.000 |
| Pamidrónico | Si | IV | 1.000-5.000 |
| Zoledrónico | Si | IV | ≥ 10.000 |

Tabla 1: Tipos de bifosfonatos

3 HIPÓTESIS

La implementación de un tratamiento odontológico de prevención de ONM en pacientes oncológicos previo al tratamiento con ácido Zoledrónico intravenoso, reduce la incidencia de ONM un 60%, del 25% al 8%, con un nivel de significación $r < 0.05$ y un potencia superior al 80%.

4 OBJETIVOS

4.1 *OBJETIVO GENERAL*

Conocer la eficacia en la prevención de ONM de un tratamiento odontológico previo al inicio del tratamiento con ácido Zoledrónico en pacientes oncológicos.

4.2 *OBJETIVOS ESPECÍFICOS*

OBJETIVO 1. Conocer la incidencia de ONM en el grupo experimental y en el grupo control.

OBJETIVO 2. Conocer la reducción de incidencia de ONM en el grupo experimental con relación al grupo control.

OBJETIVO 3. Conocer los factores que se relacionan con el desarrollo de ONM y que puedan influir en su aparición (edad, sexo, antecedentes médicos y odontológicos, hábitos, tipo de cáncer, otros tratamientos concomitantes, tratamiento odontológico previo, tratamiento odontológico durante el seguimiento).

5 MATERIAL, SUJETOS Y MÉTODO

5.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realiza una búsqueda bibliográfica previa para el conocimiento de antecedentes, estado actual y establecimiento posterior del marco teórico, desde el año 2003 hasta 2014.

5.1.1 Descriptores

Términos MeSH: Osteonecrosis; Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw; Diphosphonates; Prevention and control.

Lenguaje libre: Prevention measures,

5.1.2 Bases de datos consultadas

Medline, PubMed, CINAHL, ScIELO, Biblioteca Chocrane Plus, Clinical evidence, Dare, TripDatabase

5.1.3 Estrategias de búsqueda

(“prevention and control”[Subheading] AND “Diphosphonates”[Mesh]) AND “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw”[Mesh]

((“prevention and control” [Subheading]) AND “Osteonecrosis”[Mesh]) AND “Diphosphonates”[Mesh]

(“prevention and control”[Subheading] AND “Osteonecrosis”[Mesh]) AND “Diphosphonates”[Mesh] AND (“2007/08/05”[PDat] : “2012/08/02”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms])

("prevention and control"[Subheading] AND "Osteonecrosis"[Mesh]) AND "Diphosphonates"[Mesh] AND ("2007/08/05"[PDat] : "2012/08/02"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang]))

((("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Mesh] OR "Osteonecrosis"[Mesh]) AND "Diphosphonates"[Mesh]) AND "prevention and control"[Subheading])

((("Osteonecrosis"[Mesh] OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Mesh]) AND "Diphosphonates"[Mesh]) AND "Preventive Dentistry"[Mesh])

5.2 *DISEÑO DEL ESTUDIO*

Se trata de un estudio prospectivo cuasi experimental, controlado y no aleatorizado. El estudio se inicio el año 2007 prolongándose hasta mayo de 2014 mediante la recepción de pacientes desde los servicios de oncología médica, hematología y urología.

Valoramos y comparamos el efecto del tratamiento odontológico (grupo Experimental) para la prevención de las ONM realizado previamente al inicio de tratamiento con ácido Zoledrónico, con un grupo al que no se realiza el tratamiento odontológico previo al tratamiento con ácido Zoledrónico (grupo Control). Ambos grupos son sometidos a seguimiento clínico y reciben los mismos cuidados odontológicos durante el mismo, que incluyen de entrada todos los tratamientos odontológicos previos salvo los considerados invasivos. Analizamos también el efecto de otros factores.

El tratamiento odontológico previo consiste en tratamiento quirúrgico (Q) (exodoncias y cirugía oral), tratamiento conservador (CON) (obtunicaciones, tratamiento de conductos, comprobación de ajustes de prótesis y rebase en caso de necesidad) y tratamiento periodontal (PO) (tartrectomías y raspados y alisados radiculares), enseñanza de higiene oral y motivación del paciente. Como técnicas invasivas, consideramos el tratamiento Q y el raspado y alisado radicular.

Consideramos como variable independiente fundamental el tratamiento preventivo aplicado en el estudio; otras variables independientes son la edad, el sexo, tipo de cáncer, presencia de prótesis removibles, presencia de caries, presencia de enfermedad periodontal, presencia de torus, antecedentes de diabetes mellitus tipo II, tabaquismo, consumo de alcohol, tipo de carcinoma, tratamientos simultáneos con corticosteroides, número de dosis recibidas de BP y tiempo de seguimiento en meses.

Consideramos como variable dependiente fundamental la proporción de incidencia de ONM; otras variables dependientes son la Tasa de incidencia, y Razón de incidencia.

El estudio recibió el informe favorable de la Comisión de Ética de la Investigación del Centro Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (Anexo I).

5.3 *ÁMBITO DE ESTUDIO*

El estudio se ha llevado a cabo en los gabinetes odontológicos del Servicio de Cirugía Oral, Maxilofacial y Estomatología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y área, hospital de tercer nivel perteneciente al Servicio Andaluz de Salud.

5.4 *POBLACIÓN DE ESTUDIO*

Pacientes oncológicos con metástasis óseas y tributarios de inicio de tratamiento con ácido Zoledrónico (grupo experimental) y aquellos con el tratamiento ya comenzado (grupo control) pertenecientes al área Sanitaria Macarena de Sevilla, que abarca una población de 551.856 habitantes de derecho, 266.820 hombres y 285.036 mujeres.

5.4.1 *Criterios de inclusión*

Todos los pacientes oncológicos remitidos por los servicios de Hematología, Oncología médica y Urología, para valoración odontológica previa al tratamiento con ácido Zoledrónico, siendo incluidos en el grupo de tratamiento Experimental.

Todos los pacientes oncológicos que hayan iniciado tratamiento con ácido Zoledrónico y remitidos al servicio para valoración odontológica, sin que hayan recibido ningún tratamiento odontológico previo, siendo incluidos en el grupo de Controles.

Haber recibido al menos 4 dosis de ácido Zoledrónico de 4 mg.

Haber tenido seguimiento clínico por nuestra parte mediante revisiones.

Haber autorizado su inclusión en el estudio y firmado el consentimiento informado (Anexo II).

5.4.2 Criterios de exclusión

Pacientes que hayan recibido radioterapia en la región maxilofacial.

Pacientes que presenten metástasis óseas en maxilar.

Pacientes que presenten signos o síntomas de ONM

Pacientes que reciban menos de 4 dosis de ácido Zoledrónico.

Pacientes que reciban ácido Zoledrónico a dosis diferentes de 4 mg cada 21-28 días.

Pacientes que no tengan seguimiento clínico por nuestra parte.

Pacientes que no firman el consentimiento informado.

5.5 **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

De los estudios preliminares (26, 102) encontramos que la proporción de los pacientes prospectivos/retrospectivos es de 1/3. Basándonos en estudios publicados (40, 41), asumimos una incidencia de ONM en un grupo de Referencia del 25%.

Para conseguir una potencia del 80,0% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0: r_1=r_2$ mediante una prueba Chi-cuadrado unilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es 5%, y asumiendo que la proporción en el grupo de Referencia es del 25,0%, la proporción en el grupo Experimental es del 7,0%, y que la proporción de unidades experimentales en el grupo de Referencia respecto el total es del 30,0%, será necesario incluir 34 unidades experimentales en el grupo de Referencia y 78 unidades en el grupo Experimental, totalizando 112 unidades experimentales en el estudio.

5.6 **PROTOCOLO DE TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO**

5.6.1 **Primera consulta odontológica**

El objetivo principal es la detección y eliminación de cualquier posible factor de riesgo en relación con el incremento de incidencia de ONM en pacientes en tratamiento con ácido Zoledrónico, todo ello previo al inicio del mismo, fundamentalmente dientes irrecuperables sin posibilidad de tratamiento odontológico conservador, enfermedad periodontal, tratamientos endodónticos inadecuados, imágenes radiolúcidas de osteolisis periapical, quistes, dientes parcialmente erupcionados, dientes impactados, torus y prótesis removibles con mal ajuste, con el objetivo de evitar tratamientos orales invasivos una vez iniciado el tratamiento. Se recogen los diagnósticos de caries según criterios de la OMS 3ª edición y los de enfermedad periodontal mediante el índice periodontal comunitario (103).

Dado el carácter de las necesidades sistémicas de tratamiento del paciente, se le da cita con carácter preferente. Todo paciente será sometido a una anamnesis, explo-

ración extraoral de cabeza y cuello, exploración intraoral de tejidos duros y blandos, estudio radiológico mediante radiografía panorámica, estudio radiológico intraoral mediante radiovisiografía en casos de dudas, instrucción sobre la técnica más adecuada para el mantenimiento de una buena higiene oral así como la razón de su importancia e información básica sobre la caries dental y la enfermedad periodontal, y beneficios del uso del flúor tópico y del digluconato de Clorhexidina. Del mismo modo se informa de la importancia de acudir a las revisiones previstas, informar de inmediato ante la aparición de sintomatología oral, y se emite consejo antitabaco y de cese de consumo de alcohol.

Se informa de los riesgos de ONM bajo tratamiento con ácido Zoledrónico y de sus necesidades de tratamiento odontológico para garantizar una salud oral adecuada a corto, medio y largo plazo, y cual será el protocolo de trabajo y seguimiento. Igualmente se informa, dentro de sus necesidad de tratamiento, de aquellas ofertadas por el Servicio Andaluz de Salud en su cartera de servicios y cuales no. Se realiza plan-calendario para ejecutar las medidas de tratamiento odontológico preventivo y firma del consentimiento informado para la realización del plan de tratamiento propuesto.

Información sobre el proyecto de investigación, solicitud de participación voluntaria y firma del consentimiento informado por parte del paciente para poder formar parte de él, así como el uso que se le dará a la información recogida y la posibilidad de renunciar a su participación en cualquier momento que considere oportuno.

Tanto la exploración como la aplicación de los criterios diagnósticos de caries, enfermedad periodontal y ONM son realizados siempre por el mismo profesional, no así la aplicación de los diferentes tratamientos odontológicos. Todos los datos recogidos constan en el anexo III.

Datos recogidos sobre el estado general

- Edad
- Sexo
- Mieloma o tipo de cáncer.

- Enfermedad concomitante:
 - » Diabetes
 - » Tabaquismo
 - » Alcohol

- Tratamientos concomitantes:
 - » Corticoterapia
 - » Quimioterapia

Datos recogidos sobre el estado de salud oral

- Odontograma:
 - » Dientes ausentes
 - » Dientes obturados
 - » Dientes cariados
 - » Dientes con coronas
 - » Dientes con endodoncias

- Exploración periodontal con sondaje en dientes índices (Índice Periodontal Comunitario):
 - » Presentación de tártaro
 - » Dientes índices con sangrado
 - » Dientes índices con bolsas periodontales ³ 4 mm

- Grado movilidad dentaria por diente:
 - » Grado I: movilidad leve
 - » Grado II: movilidad moderada
 - » Grado III: movilidad extrema.

* A partir del grado I se considera movilidad anormal o patológica.

- Presencia de prótesis y tipo: fija, removible parcial o completa, sobre implantes.

- Ajuste adecuado o no de la prótesis
- Presencia de torus: SI/NO
- Presencia de focos de infección de origen dentario

En el grupo control, además de todo lo anterior y de la presencia o no de ONM, se realizará revisión de la historia clínica retrospectiva del paciente hasta el momento de inicio del tratamiento con ácido Zoledrónico.

5.6.2 Tratamientos odontológicos previos

El Objetivo es evitar cualquier tratamiento invasivo durante la terapia con BP en el grupo experimental.

Se comenzará por aquellos actos que requieran tratamiento quirúrgico invasivo, con objeto de no retrasar la aplicación del tratamiento con BP más allá de un mes, cumpliendo así la premisa-condición de que tras cualquier cirugía oral deberá esperarse al menos 3 semanas o comprobar curación completa de la herida, antes del inicio del tratamiento con BP y no demorar dicho tratamiento con BP (92, 102), y ello incluye exodoncia simples, exodoncias quirúrgicas, exéresis de Torus, quistectomías y tratamientos quirúrgicos periodontales. Se continuará con los tratamiento endodónticos, obturaciones, preventivos y enseñanza de higiene oral.

Datos sobre tratamientos realizados

- TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS :
 - » Tartrectomías
 - » Raspado y alisado radicular
 - » Obturaciones
 - » Tratamientos endodónticos
 - » Prótesis fija

- » Prótesis removible
- » Rebase de prótesis mal ajustadas
- » Aplicación tópica de gel de flúor mediante cubetas

- TRATAMIENTO QUIRURGICO-INVASIVO:
 - » Exodoncia simple
 - » Exodoncia quirúrgica
 - » Cirugía mucogingival con colgajo
 - » Exéresis de Torus
 - » Quistectomía

5.6.3 Consultas odontológicas sucesivas, revisiones

Se realizarán con una periodicidad cuatrimestral.

Serán para valoración y control del estado salud oral, realizándose sólo tratamiento conservador y preventivo consistente en medición de grado de control de placa bacteriana, tartrectomías, obturaciones, endodoncias, aplicación tópica de gel de flúor y motivación del paciente para mantenimiento de una higiene oral adecuada y hábitos de vida saludables con refuerzo de consejo antitabaco y de cese de consumo de alcohol.

Sólo se realizarán estudio radiológicos mediante ortopantomografía en caso de aparición de posibles complicaciones. Se realizarán estudios radiológicos mediante radiografías intraorales (radiovisiografía) para diagnóstico de caries interproximales y/o estudio de elementos peridontales sólo en caso de duda.

El diagnóstico de ONM se realizará siguiendo los criterios de la AAOMS (45) además de mediante diagnóstico anatomopatológico en caso de duda. En caso de aparición de ONM, la periodicidad de las revisiones se verá modificada en función del estado clínico del paciente y del grado de estadio clínico de la ONM y en función del tratamiento aplicado (mantenimiento, antibioterapia o cirugía). Los tratamientos aplicados serán mí-

nimamente invasivos junto con el uso de antibioterapia y digluconato de Clorhexidina. En caso de ONM refractaria al tratamiento médico se realizará tratamiento quirúrgico.

Datos recogidos durante seguimiento

- Número total de dosis recibidas de ácido Zoledrónico.
- Tiempo total de seguimiento (inicio del tratamiento con BP y última revisión), en meses.
- Datos de complicaciones:
 - » Fecha de inicio de la ONM.
 - » Nº de dosis a la presentación de la ONM.
 - » Grado de la ONM al inicio, según criterios de la AAOMS. (45)
 - » Grado mínimo de evolución de la ONM
 - » Tratamiento de la ONM: mantenimiento/antibioterapia/cirugía.
 - » Fecha de curación de la ONM.

5.6.4 Recogida de datos

Se lleva a cabo en un registro de datos diseñado al efecto que se incorpora a la historia clínica del paciente (anexo III). Los datos son vaciados en una base de datos Access elaborada específicamente para el estudio que permita su almacenamiento y manipulación (anexo IV). Los datos así almacenados pudieron manejarse con comodidad, y exportarse o importarse sin problemas al programa de tratamiento de textos, a la hoja de cálculo, al de gráficos y a los de análisis estadístico.

El investigador principal revisó personalmente cada uno de los registros.

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizará mediante el programa IBM SPSS Statistics versión 20.

5.7.1 Análisis estadístico descriptivo

Las variables cualitativas se presentarán con el porcentaje (%) y sus intervalos de confianza (IC).

Las variables cuantitativas las presentaremos con la media (Md), mediana, rango intercuartílico e intervalos de confianza (IC).

La incidencia de ONM en el estudio completo de pacientes se estimará como proporción de incidencia. La proporción de incidencia se define como el nº de casos de ONM / nº de pacientes en estudio. La proporción de incidencia implica que el seguimiento de los pacientes sea similar.

En caso de que el seguimiento de pacientes sea diferente entre el grupo Experimental y el grupo Control, estimaremos también la tasa de incidencia: nº casos ONM / nº pacientes x tiempo de seguimiento en meses, donde cada paciente contribuye según el tiempo de seguimiento.

5.7.2 Análisis de contraste de hipótesis

La asociación entre variables cualitativas se realizará mediante el test Chi-cuadrado de Pearson con nivel significación $p < 0,05$.

La comparación de variables cuantitativas en distribución normal se realizará mediante la t de student con nivel significación $p < 0,05$.

La comparación de variables cuantitativas y distribución no normal se realizará mediante el test U Man-Whitney, con nivel significación $p < 0,05$.

El análisis de homogeneidad de grupo se realizará mediante test de Levene y de diferencias de medias.

5.7.3 Análisis estadístico multivariable

Mediante Análisis de regresión logística binaria, tomando como variable dependiente la presencia o no de ONM y como covariables el grupo de tratamiento, así como aquellas que en el análisis bivalente hayamos detectado diferencias entre los grupos de tratamiento con una significación estadística $p < 0,15$, y aquellas que clínicamente consideremos que pueden tener efecto o influencia sobre la variable dependiente.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS

Todo paciente ha sido informado previa y detalladamente por el odontólogo de la existencia del estudio y sus propósitos, las intervenciones que se realizarán así como de los efectos que se esperan obtener. Se les ha ofrecido tiempo suficiente y oportunidad para realizar las preguntas y exponer la dudas que consideren oportunas. Para poder formar parte del estudio es imprescindible dar su confirmación personal y firmar el correspondiente consentimiento informado (Anexo IV), el cual ha sido elaborado cumpliendo los requisitos recogidos en la Guía de Buena Práctica Clínica de la Comisión Europea (BPC-CPMP/ICH/135/95) (104).

Se respetan las normas dictadas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en 1964, y sus revisiones de Tokio de 2004. Además serán de obligado cumplimiento las normas del Informe Belmont de 1978, la Ley General de Sanidad de 1986, las del Convenio de Oviedo de 1997, la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter personal y la Ley 41/2002 Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente. El trabajo se ha desarrollado teniendo en cuenta los requisitos de la Ley 14/2007 de 3 de julio, de investigación biomédica.

TESIS DOCTORAL
José Antonio Coello Suanzes

Análisis de eficacia de un protocolo odontológico en la prevención de osteonecrosis maxilar secundaria al uso de ácido Zoledrónico en pacientes oncológicos



Este proyecto de investigación biomédica ha sido aprobado y autorizado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, perteneciente al Servicio Andaluz de Salud de la Junta de Andalucía (Anexo I).

6 RESULTADOS

6.1 Resultados descriptivos de la muestra

Desde el inicio del estudio en octubre de 2007 hasta mayo de 2014 han sido remitidos para su inclusión un total de 371 pacientes oncológicos. De ellos 78 no iniciaron el tratamiento, 27 no alcanzaron las mínimas cuatro dosis de ácido Zoledrónico y 11 no tuvieron seguimiento clínico. De todos ellos 255 cumplían los criterios de inclusión, 192 del grupo Experimental y 63 del grupo Control. Todos los resultados descriptivos y clínicos se encuentran en la tabla 2.

El grupo experimental tenía una edad media de 61.65 ± 11.16 años (IC95%: 60.06; 63.24), una edad mediana de 62.0 y un recorrido intercuartílico de 54-71 años; mientras que el grupo control se caracterizó por una edad media de 60.90 ± 10.04 años (IC95%: 58.38; 63.43), una edad mediana de 62.0 y un recorrido intercuartílico de 53-70 años. No encontramos diferencias con significación estadística entre las distribuciones etarias de ambos grupos ($p= 0.486$) (gráfico 1).

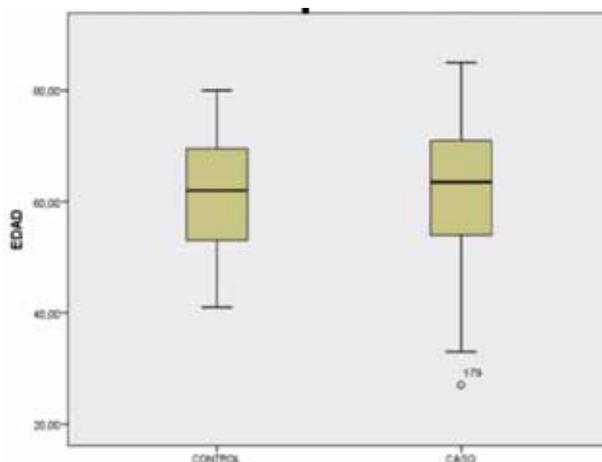


Gráfico 1: distribución por edad

En la distribución por sexo (gráfico 2) hemos encontrado 155 mujeres (60,8%) y 100 hombres (39,2%) para el total de la muestra. En el grupo Experimental 111 mujeres

(57,8%) y 81 hombres (42,2%), y en el grupo Control 44 mujeres (69,8%) y 19 hombres (30,2%), no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,090$) (gráfico 2).

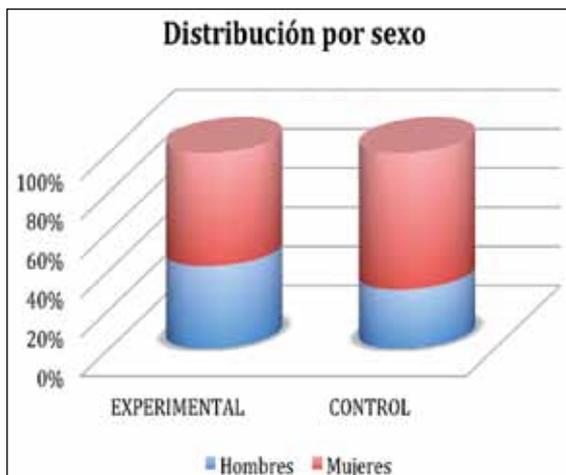


Gráfico 2: distribución por sexo

En la población estudiada encontramos 109 (42,7%) cánceres de mama (IC 95%: 36,5 ; 49,0), 54 (21,2%) cánceres de próstata (IC 95%: 16,0 ; 26,4%), 53 (20,8%) mielomas múltiples (IC 95%: 14,9 ; 25,1), 19 (7,5%) cánceres de pulmón y 20 (7,8%) otros tumores (IC 95%: 10,0 ; 19,0), siendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,031$).



Gráfico 3: distribución por tipo de cáncer

6.2 Resultados clínicos

Dosis de ácido Zoledrónico. La media de dosis recibidas de ácido Zoledrónico ha sido de 13,48 dosis (SD:15,13) (IC 95%: 12,10 ; 14,87) para el grupo Experimental y de 26,41 dosis (SD:14,39) (IC 95%: 22,53 ; 30,30) para el Control, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,000$) (Gráfico 4).

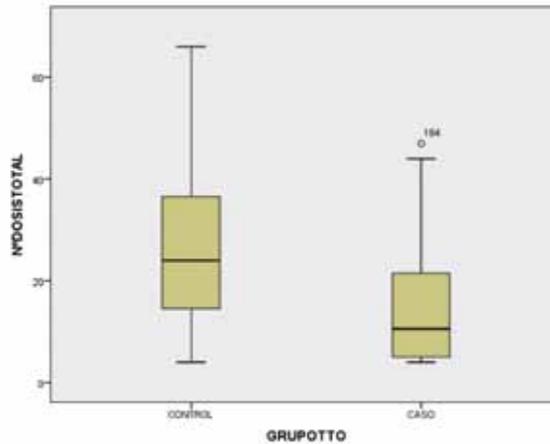


Gráfico 4: dosis de ácido Zoledrónico

Seguimiento clínico. En relación al seguimiento clínico de los pacientes desde el inicio del estudio, la media de revisiones ha sido de 8,66 (SD: 6,66)

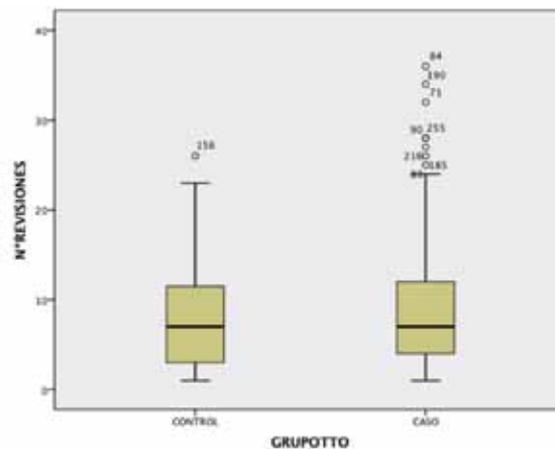


Gráfico 5: número de revisiones clínicas por paciente

(IC 95% :7,71 ; 9,60) y mediana de 7,00 para el grupo Experimental y media de 8 (SD: 5,83) (IC:95% :6,53 ; 9,47) y la mediana de 7,00 para el Control (gráfico 5)

La media de meses de seguimiento desde la primera consulta hasta el cierre del mismo ha sido de 17,93 (SD:15,13) (IC 95%: 15,78 ; 20,08) y la mediana de 13,06 para el grupo Experimental y una media de 19,76 (SD:14,39) (IC 95%: 16,13 ; 23,38) y la mediana de 17,43 para el Control no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,227$ (gráfico 6)

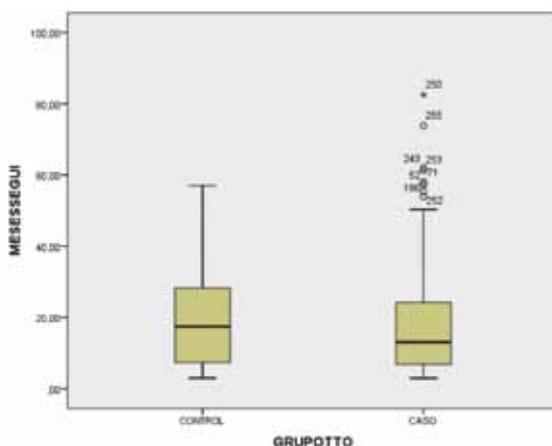


Gráfico 6: meses de seguimiento clínico desde primera consulta

La media de meses de seguimiento desde el inicio del tratamiento con ácido Zoledrónico hasta el cierre del estudio ha sido de 18,16 (SD: 15,23) (IC 95%: 15,99 ; 20,33) y la mediana de 13,83 para el grupo experimental, y una media de 47,50 (SD: 22,65) (IC 95%: 41,80 ; 53,21) y la mediana de 45,26 para el grupo control (gráfico 7).

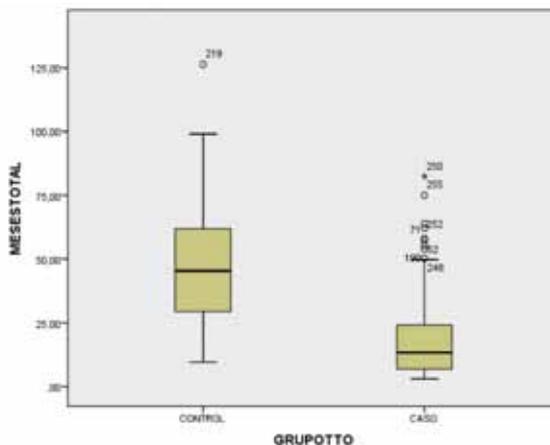


Gráfico 7: meses de seguimiento desde primera dosis de A. Zoledrónico

Diabetes. En nuestro estudio 47 (18,4%) pacientes presentaban Diabetes Mellitus tipo II, 37 (19,3%) pacientes en el grupo Experimental y 10 (15,87%) en el grupo Control, no siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ($p=0,103$).

Tabaquismo y consumo de alcohol. Entre los antecedentes encontramos que 41 pacientes (16,08%) del estudio presentaban tabaquismo, de ellos, 35 (18,2%) pacientes pertenecían al grupo Experimental y 6 (9,5%) al grupo Control, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ($p=0,013$). En relación al alcohol, en nuestro estudio 9 (3,53%) pacientes presentaban consumo habitual de alcohol, con una distribución de 7 (3,6%) pacientes en el grupo Experimental y de 2 (3,2%) en el grupo Control, no siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas ($p=0,860$).

Prótesis. A la exploración, 52 (27,1%) pacientes del grupo Experimental y 11 (17,5%) del grupo Control presentaban prótesis removibles (parciales y/o totales), de los cuales 20 (0,4%) del grupo Experimental y 4 (6,3%) del grupo Control, presentaban un mal ajuste con necesidad de adaptación, no siendo la diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,124$).

Índice de caries. El índice CAOD fue de 12,96. La prevalencia de caries activa en el grupo Experimental fue del 62,5% (120 casos) con un CAOD de 13,46 y en el grupo Control del 63,5% (40 casos) con un CAOD de 11,46 ($p=0,888$), no siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa (gráfico 8). Desagregado el grupo de edad de 65-74 años nos da un CAOD de 13,80.

La prevalencia de caries activas en el grupo de edad de 65-74 años es del 56,33% (87 casos) (IC 95%: 45,33 ; 67,32).

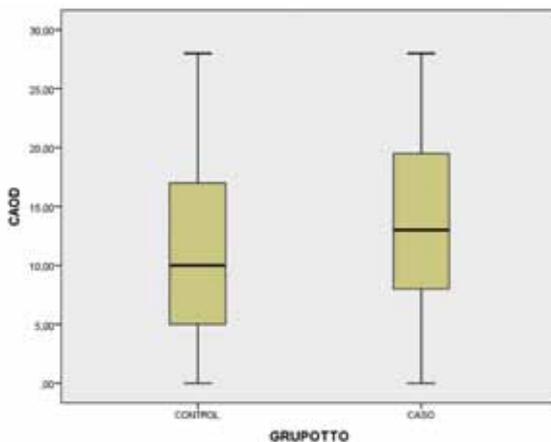


Gráfico 8: *índice CAOD*

Enfermedad periodontal. La prevalencia de enfermedad periodontal fue de 45,8% (88 casos) en el grupo Experimental y del 55,6% (35 casos) en el grupo Control, no siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ($p=0,180$). La prevalencia en el grupo de edad de 65-74 años fue de 51,72% (45 casos) (IC 95%: 40,65 ; 62,80).

Torus. La prevalencia de torus fue del 10,4% (20 casos) en el grupo Experimental y del 11,1% (7 casos) en el grupo Control ($p=0,876$), no siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa.

Tratamientos concomitantes. En relación a otros tratamiento concomitantes se ha recogido información sobre corticoterapia y quimioterapia. Con corticoterapia existían 19 (9,9%) pacientes en el grupo Experimental y 6 (9,5%) en el grupo Control ($p=0,931$). Con tratamiento quimioterápico encontramos 79 (41,1%) en el grupo Experimental y 30 (47,6%) en el grupo Control ($p=0,367$), no siendo en ningún caso la diferencia estadísticamente significativa.

Tratamientos odontológicos

En relación a los tratamientos quirúrgicos (Q), algún tratamiento Q fue necesario en 106 (55,2%) pacientes del grupo experimental y 22 (34,9%) en el grupo control, siendo diferencias estadísticas significativas ($p=0,005$). La media de tratamientos Q en el grupo experimental fue de 1,99 (SD: 3,31) (IC 95%: 1,52 ; 2,46) y de 0,95 (SD: 2,45) (IC 95%: 0,33 ; 1,57) en el grupo control (gráfico 9).

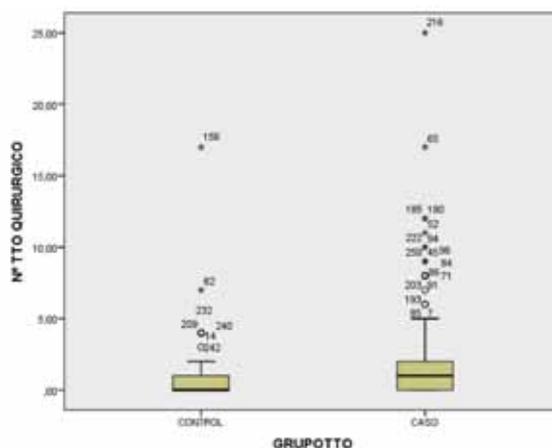


Gráfico 9: Necesidad total de algún tratamiento quirúrgico

La media de tratamientos Q previos en el grupo experimental fue de 1,83 (SD: 2,89) (IC 95%: 1,42 ; 2,25), no existiendo en el grupo control.

Durante el seguimiento, la necesidad de tratamientos Q se constató en 5 (2,6%) pacientes en el grupo experimental y en 21 (33,3%) en el grupo control, siendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$), siendo la media de tratamientos Q de 0,04 (SD: 0,267) (IC 95%: 0,00 ; 0,08) en el grupo experimental y de 0,97 (SD: 2,38) (IC 95%: 0,37 ; 1,57) en el grupo control (gráfico 10).

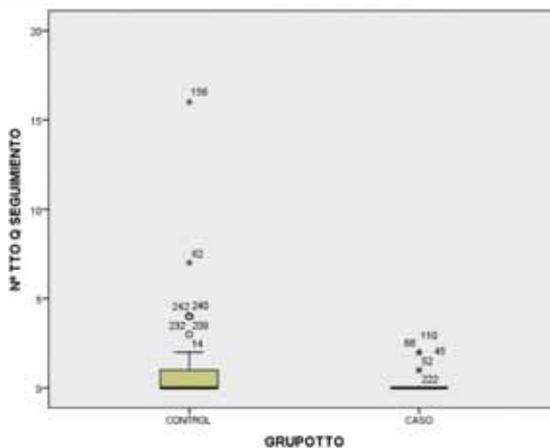


Gráfico 10: *Tratamientos quirúrgicos durante el seguimiento*

En relación a los tratamientos periodontales (PO), algún tratamiento fue necesario en 94 (49%) pacientes en el grupo experimental y 27 (42,9%) en el grupo control, no siendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,400$).

Durante el seguimiento, la necesidad de tratamientos PO se constató en 20 (10,5%) pacientes en el grupo experimental y en 26 (41,9%) en el grupo control, siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas ($p=0,000$), siendo la media de tratamientos PO de 0,13 (SD: 0,42) (IC 95%: 0,7 ; 0,19) en el grupo experimental y de 0,53 (SD: 0,71) (IC 95%: 0,35 ; 0,71) en el grupo control (gráfico 11).

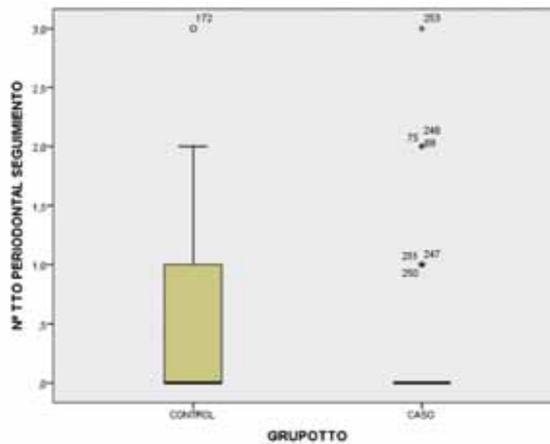


Gráfico 11: *tratamiento Periodontal durante el seguimiento*

En relación a los tratamientos conservadores (CON), algún tratamiento fue necesario en 94 (49%) pacientes del grupo experimental y en 30 (47,6%) del grupo control, no siendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,854$).

Durante el seguimiento, la necesidad de tratamientos CON se constató en 33 (17,3%) pacientes en el grupo experimental y en 29 (46,8%) del grupo control, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$), siendo la media de tratamientos CON de 0,37 (SD: 1,162) (IC 95%: 0,21 ; 0,54) en el grupo experimental y de 1,21 (SD: 2,15) (IC 95%: 0,66 ; 1,76) en el grupo control (gráfico 12).

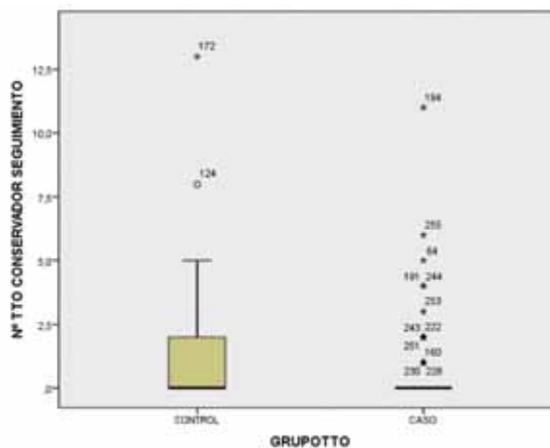


Gráfico 12: *tratamientos conservadores durante el seguimiento*

Tabla 2: de resultados de Homogeneidad de grupos

| | | EXPERIMENTAL N = 192 | CONTROL N = 63 | |
|--|--------------------|---------------------------------|---------------------------|-----------|
| Edad | | X = 61,65 SD: 11,16 | X = 60,9; SD: 10,04 | $p=0,063$ |
| Sexo | Hombres | 81 (42,2%) | 19 (30,2%) | $p=0,090$ |
| | Mujeres | 111 (57,8%) | 44 (69,8%) | |
| Tipo Cáncer | Mieloma | 43 (22,4%) | 10 (15,9%) | $p=0,031$ |
| | Mama | 72 (37,5%) | 37 (58,7%) | |
| | Próstata | 43 (22,4%) | 11 (17,5%) | |
| | Pulmón | 18 (9,4%) | 1 (1,6%) | |
| | Otros | 16 (8,3%) | 4 (6,3%) | |
| Ácido Zoledrónico | | 192 (100%) | 63 (100%) | |
| Meses de seguimiento clínico | | X = 17,93 SD: 15,13 | X = 19,76 SD: 14,39 | |
| | | Mediana: 13,06 (2,93-82,53) | Mediana: 17,43 (3-57,03) | |
| Meses seguimiento primera dosis | | X = 18,16 SD: 15,23 | X = 47,50 SD: 22,65 | |
| Nº dosis/paciente | | X = 13,48; SD: 9,7 | X = 26,41; SD: 5,41 | |
| | | Mediana: 10,5 (4-47) | Mediana: 24 (4-66) | |
| Antecedentes | Diabetes Mellitus | 37 (19,3%) | 10 (15,87%) | $p=0,103$ |
| | Tabaco | 35 (18,2%) | 6 (9,5%) | $p=0,013$ |
| | Alcohol | 7 (3,6%) | 2 (3,2%) | $p=0,860$ |
| Prótesis | Prótesis removible | 52 (27,1%) | 11 (17,5%) | $p=0,124$ |
| | Mal ajuste | 20 (10,4%) | 4 (6,3%) | $p=0,337$ |
| Caries | Prevalencia | 120 (62,5%) | 40 (63,5%) | $p=0,888$ |

Tabla 2: de resultados de Homogeneidad de grupos

| | | EXPERIMENTAL N = 192 | CONTROL N = 63 | |
|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------|
| | CAOD | 13,46 | 11,46 | <i>P=0,094</i> |
| Enfermedad periodontal | Prevalencia | 88 (45,8%) | 35 (55,6%) | <i>p=0,180</i> |
| Torus | Prevalencia | 20 (10,4%) | 7 (11,1%) | <i>p=0,876</i> |
| Otros tratamientos | Quimioterapia | 79 (41,1%) | 30 (47,6%) | <i>p=0,367</i> |
| | Corticoterapia | 19 (9,9%) | 6 (9,5%) | <i>p=0,931</i> |
| Tratamientos odontológicos | Algún tratamiento Q | 106 (55,2%) | 22 (34,9%) | <i>p=0,005</i> |
| | Nº tratamientos Q | X = 1,99; SD: 3,31 | X = 0,95; SD: 2,45 | |
| | Nº tratamientos Q previos | X=1,83; SD: 2,89 | 0 | |
| | Tratamientos Q seguimiento | 5 (2,6%) | 21 (33,3%) | <i>p=0,000</i> |
| | Nº tratamientos Q seguimiento | X=0,04; SD: 0,267 | X=0,97; SD: 2,38 | |
| | Algún tratamiento PO | 94 (49%) | 27 (42,9%) | <i>p=0,400</i> |
| | Tratamientos PO seguimiento | 20 (10,5%) | 26 (41,9%) | <i>p=0,000</i> |
| | Nº tratamientos PO seguimiento | X=0,13; SD: 0,42 | X=0,53; SD: 0,71 | |
| | Algún tratamiento CON | 94 (49%) | 30 (47,6%) | <i>p=0,854</i> |
| | Tratamiento CON seguimiento | 33 (17,3%) | 29 (46,8%) | <i>p=0,000</i> |
| | Nº tratamiento CON seguimiento | X=0,37; SD: 1,162 | X=1,21; D: 2,15 | |

X= media; SD= desviación estándar; Q= quirúrgico; PO= periodontal; CON= conservador.

6.3 Eficacia y efectividad clínica

Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.

En relación al desarrollo de ONM se produjeron un total de 37 casos (14,5%) (IC 95%: 9,99 ; 19,02), siendo la proporción de incidencia en el grupo experimental de 14 (7,3%) casos, y de 23 (36,5%) en el grupo control, siendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) (IC 95%: -0,43 ; -0,16).

La tasa de incidencia en el grupo control (23/2992) fue de 0,007 personas mes. La tasa de incidencia en el grupo experimental (14/3487) fue de 0,0040 personas mes.

El Riesgo relativo (RR) fue de 5 (IC: 2,7-9,1)

Se obtiene una Odds ratio de 7,3 (IC: 3,4-15,4).

| Tabla 3: eficacia y efectividad clínica | | | |
|--|---------------------|--------------------|--------------------|
| | Experimental | Control | |
| ONM | 14 | 23 | |
| Proporción de Incidencia | 7,3% | 36,5% | |
| Tasa de incidencia | 0,004 personas/mes | 0,007 personas/mes | |
| RR | | | 5 (IC: 2,7-9,1) |
| Odss Ratio | | | 7,3 (IC: 3,4-15,4) |

6.4 Análisis multivariante

Los resultados obtenidos en el análisis multivariante se exponen en la tabla 4.

La variable que con mayor significación estadística ha entrado ha sido el tratamiento quirúrgico durante el seguimiento ($p=0,000$), que incrementa el riesgo 40,6 veces, seguido del CAOD ($p=0,002$) que por cada unidad lo incrementa un 10%.

La siguiente variable con mayor significación estadística es cáncer de mama ($p=0,004$) que incrementa mucho el riesgo, 2000 veces, pero con un intervalo de confianza muy amplio.

Las siguientes en significación estadística es la variable prótesis removible ($p=0,008$), que disminuye el riesgo un 87% y el sexo mujer ($p=0,011$) que lo reduce en un 83%, por tanto ambos factores en nuestro modelo son protectores.

Les siguen la variable caso control (aquellos pacientes no pertenecientes al grupo experimental) que incrementa el riesgo 4,4 veces, la variable dosis >15 que lo incrementa en 5,3 ($p=0,036$ y el mieloma ($p=0,036$) que lo incrementa 50 veces pero con un amplio intervalo de confianza.

Tabla 4: Análisis multivariante

| | EXPONENTE (IC) | SIGNIFICACIÓN |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Tratamiento Q seguimiento | 40,6 (6,4 ; 257) | $p = 0,000$ |
| CAOD | 1,1 (1,04 ; 1,20) | $p = 0,002$ |
| Cáncer mama | 2012 (20,9 ; 118) | $p = 0,004$ |
| Prótesis removible | 0,13 (0,03 ; 1,20) | $p = 0,008$ |
| Sexo mujer | 0,17 (0,001 ; 0,4) | $p = 0,011$ |
| Pertenecer al grupo control | 4,4 (1,2 ; 16,3) | $p = 0,023$ |
| Dosis > 15 | 5,3 (1,1 ; 25,3) | $p = 0,036$ |
| Mieloma | 50,04 (1,2 ; 1955) | $p = 0,036$ |

6.5 Difusión de resultados

Comunicaciones a Congresos

Coello JA, Mayorga F, Lledo E, El Khoury L. *Jaws Osteonecrosis Associated With Bisphosphonates*. 15.jahreskongress der Österreichischen Gesellschaft Für Mund-, Fiefer- und Gesichtschirurgie. Jahreskongress der Österreichischen Gesellschaft Für Mund-, Fiefer- und Gesichtschirurgie (15). Num. 15. Salzburg. Austria. Jahreskongress der Österreichischen Gesellschaft Für Mund-, Fiefer- und Gesichtschirurgie. 2011.

Coello JA, El Khoury L, Rollon A, Lledo E, Castaño A. *Eficacia de un Programa de Prevención de Osteonecrosis Maxilar en Pacientes Oncológicos*. Actas del XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Epidemiología y Salud Pública Oral. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Epidemiología y Salud Pública Oral (17). Num. 17. Valencia, España. Sociedad Española de Epidemiología y Salud Pública Oral. 2010.

Ortega D, Torrejón J, Coello JA, Mayorga F, Delgado M, Gallana S. *Osteonecrosis Maxilar por Difosfonatos. Revisión de tres casos*. 2º Congreso Multidisciplinar de Odontología. Universidad de Sevilla. Facultad de Odontología. Sevilla. 16-17 de noviembre de 2007.

Publicaciones

Joshi Otero J, Rollon A, Coello JA. *Osteonecrosis de los maxilares asociadas al uso de bifosfonatos: revisión de ocho casos*. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 2011;33(1):15-21.

Coello JA, Lledó E. *Recomendaciones en la prevención y manejo de la Osteonecrosis Maxilar por Bifosfonatos*. Sociedad Española de Epidemiología y Salud Pública Oral. 2013; <http://sespo.es/atencion-primaria/protocolos/>

7. DISCUSIÓN

En la actualidad los consensos de expertos, los estudios retrospectivos y prospectivos existentes recomiendan la realización de una consulta odontológica inicial para la eliminación de factores de riesgo en relación con la ONM en aquellos pacientes oncológicos que vayan a ser sometidos a tratamiento con BP intravenosos (6, 18-19, 44-45, 73, 74-81, 83).

Los estudios que evalúan la eficacia de tratamientos odontológicos para la prevención de ONM son los publicados por La Verde y cols. (2008) (33), Dimopoulos y cols. (2009) (20), Ripamonti y cols. (2009) (54), Vandone y cols. (2011) (92), Bonacina y cols. (2011) (31) e Iuliis y cols. (2014) (94) y en ellos nos centraremos para nuestra discusión.

Antes de iniciar la discusión del presente estudio y ante la posibilidad de que ello pudiera reforzar la validez de los resultados obtenidos es necesario recordar en relación al diseño del mismo, que todos los pacientes incluidos en el estudio han sido pacientes oncológicos tratados solo con ácido Zoledrónico, situación esta que solo es comparable al trabajo de Dimopoulos (2009) (20) e Iuliis (2014) (94), aportando por tanto una gran homogeneidad de la muestra en cuanto al fármaco estudiado, siendo el que presenta mayor incidencia de ONM (41, 49, 81). La proporción de incidencia mostrada por Dimopoulos y cols. (20) tan solo es superada por la publicada por Boonyapakorn y cols. (2008) (41) en su estudio prospectivo de 80 pacientes en los cuales el 46% eran con mieloma múltiple, arrojando un resultado de proporción de incidencia del 28%.

El resto de los trabajos publicados evalúan la eficacia de los protocolos preventivos en pacientes tratados con ácido Zoledrónico y/o otros BP en proporciones variables, todos ellos con menor capacidad de producir ONM en comparación con el ácido Zoledrónico (31, 33, 54, 92). Otro factor a tener en cuenta es el hecho de no haber incluido en nuestro estudio ningún paciente que haya recibido menos de cuatro dosis de ácido Zoledrónico, lo que justificamos al no haber encontrado en la bibliografía la publicación de ningún caso de ONM con un número menor a cuatro, aspecto este que no ha sido considerado en otras evaluaciones de eficacia de prevención de ONM publicadas hasta

el momento a excepción del estudio de Dimopoulos (2009) (20) y del estudio prospectivo de Boonyapakorn (41) que incluyeron pacientes con un mínimo de seis dosis. Woo y cols. en su revisión sistemática (36), también establecen el periodo de cuatro meses como el mínimo de exposición para la aparición de ONM. Tanto la homogeneidad del tipo de BP empleado como el número mínimo de dosis considerada como criterio de inclusión limita nuestra posibilidad de comparación de resultados en muchos aspectos al trabajo de Dimopoulos y cols. (20)

Como limitación importante del presente estudio está el ser un diseño controlado sin asignación aleatoria, pero la existencia de evidencia científica sobre la eficacia de las medidas preventivas en la reducción de incidencia de ONM impide otro planteamiento metodológico por limitaciones éticas, lo que explica que no hayamos encontrado ningún ensayo clínico aleatorizado.

En relación a las proporciones entre el grupo Experimental (75,3%) y de Controles (24,7%) son muy similares a las obtenidas por Dimopoulos, Vandone, Bonacina y cols. (20, 31, 92).

Las principales variables demográficas (edad, sexo) no presentan diferencias significativas en ambos grupos siendo superponibles. Respecto al sexo, los resultados obtenidos en el presente estudio no difieren de los publicados por los demás autores salvo los de Ripamonti y cols. (54), que presentan una proporción significativamente mayor de mujeres que el resto, lo que viene justificado por presentar la mayor proporción de pacientes con cáncer de mama simultáneamente con la menor proporción de cáncer de próstata de todas las publicaciones. En relación a la edad nuestros resultados son similares a otros estudios (54, 92), y al igual no encontramos asociación significativa con ONM (105). No hemos encontrado estudios que relacionen estas variables con la ONM.

Respecto al tipo de cáncer el presente estudio muestra diferencias significativas entre ambos grupos, algo equiparable a todas las publicaciones con igual objetivo al nuestro salvo el trabajo de Dimopoulos (20) que sólo incluye pacientes con mieloma

múltiple. En contra, el resto de trabajos de evaluación de eficacia similares al nuestro, prácticamente no incluyen pacientes con mieloma múltiple a excepción de nuestro estudio que incluimos un 20,8% de casos. Sabemos por los antecedentes recogidos en estudios retrospectivos conocidos que la incidencia de ONM es mayor en pacientes con Mieloma Múltiple (32, 35, 38, 64, 106) respecto a otros tipos cáncer, lo que podría estar en relación con la mayor supervivencia y con el mayor número de dosis recibidas por los mismos. (32, 81).

Considerando los antecedentes de tabaquismo y consumo de alcohol los resultados obtenidos en el presente estudio no son comparables por ausencia de datos salvo en el estudio de Bonacina (31), con resultados similares. Al igual que otros autores no encontramos relación causal con ONM (105, 106).

En el presente estudio la prevalencia de diabetes mellitus tipo II del 18,4% es superponible a las cifras de previsión recogida en España por Ruiz-Ramos y cols. (107) y que oscilan entre el 4,8% y el 18,7%, y muy superior a la recogida por Bonacina (2011) (31) de un 4,6%, único autor que aporta datos sobre esta variable. Al igual que otros autores (106) no encontramos relación causal con ONM.

No encontramos en los estudios de evaluación de eficacia similares a los obtenidos en el presente estudio, datos en relación con los portadores de prótesis removible, no existiendo más datos sobre prevalencia de prótesis removibles en pacientes oncológicos en tratamiento con ácido Zoledrónico que los que se presentan. Los únicos datos que hacen referencia a las prótesis removibles están en relación como posible factor etiológico de la ONM. En este sentido, los datos obtenidos de porcentaje de prótesis mal adaptadas causantes de ONM (8,1%), no difieren sustancialmente de los publicados por Dimopoulos y Ripamonti, que son de un 6,25% y 10,7% respectivamente (20, 54).

Los valores del índice CAOD, prevalencia de caries y de enfermedad periodontal no han sido considerados en ningún estudio similar al presente estudio. Desagregados los datos para el grupo de edad de 65-74 años, el porcentaje de pacientes con caries

activa obtenido en el presente estudio es del 56,33% (IC:33 ; 67,32), está muy por encima de lo publicado en la Encuesta de Salud Oral en España 2010 para ese grupo etario, que recoge un 43,5% (IC: 39,2 ; 52,4), sin embargo no son tan grandes las diferencias entre el CAOD de la muestra, 13,80 y el publicado en la encuesta de 14,66 (67). Lam y cols. en su revisión narrativa establecen la caries dental como un factor de comorbilidad a tener en cuenta en relación con la ONM junto con la periodontitis activa, abscesos dentales, tratamientos endodónticos defectuosos y cirugía oral (108).

En relación a los tratamientos odontológicos realizados tanto previamente al inicio del tratamiento con ácido Zoledrónico como durante el seguimiento, es llamativo que siendo el tratamiento un posible factor causal, la mayor parte de los estudios de evaluación de eficacia no realicen una descripción exacta y precisa de los mismos, y por tanto, se hace difícil la comparación con otros estudios por ser descripciones heterogéneas en algunos casos, y poco aclaratorias en otros. En relación a la necesidad de algún tratamiento quirúrgico, en el que en el presente estudio se incluyen las exodoncias, se obtienen resultados de un 55,2% en el grupo experimental y de un 34,9% en el grupo control. Vandone (92) publica unas necesidades ostensiblemente superiores a las del presente estudio en el grupo experimental, pues realiza exodoncias en el 70% de los pacientes, y en relación al tratamiento conservador muy inferiores, el 22,3% de los pacientes en el grupo experimental, frente al 49% en el presente estudio. Boncaccia y cols. (31) al igual, presentan resultados inferiores en cuanto a la necesidad de exodoncias, un 6,2%. Sí se constatan en el presente estudio, grandes reducciones de necesidades de tratamiento quirúrgico durante el seguimiento en el grupo experimental respecto al grupo control, situación que se repite igualmente en relación a los tratamientos periodontales y a los conservadores.

El número de dosis de BP recibidas por paciente se considera junto con el tipo de BP empleado e intervenciones dentales quirúrgicas, los factores de riesgo de mayor importancia para el desarrollo de ONM según la revisión sistemática de Woo (2006) (36). Dentro del tipo de BP el máximo riesgo de ONM es para el ácido Zoledrónico. Para Ortega y cols. cada dosis adicional se correspondería con incremento del riesgo de un 10% para el ácido Zoledrónico (53). Para Hoff y cols. (38) en su trabajo retrospectivo so-

bre 3994 pacientes, la mediana de dosis de ácido Zoledrónico en pacientes con ONM es de 62 dosis (8-152) y de 12 (2-270) para los pacientes sin ONM. Para Bamias y cols. (32), en su estudio prospectivo el riesgo acumulado para desarrollar ONM recibiendo ácido Zoledrónico es del 1% a los 12 meses y del 21% a los tres años. El presente estudio muestra unos resultados con una media de dosis/paciente no comparable por muy superior a la de otros trabajos de evaluación de eficiencia, salvo el estudio de Dimopoulos (20) que presenta medias de dosis superiores a las presentes, tanto en el grupo control como en el experimental, aunque las mismas no son expresadas con suficiente claridad en dicho estudio puesto que tan sólo menciona meses de exposición y no número de dosis y se intuye que equipara ambos conceptos. Respecto al tipo de BP el presente estudio solo es comparable al de Dimopoulos (20) en el que el 100% de los pacientes han sido tratados con ácido Zoledrónico.

En relación al seguimiento clínico entendido como el transcurrido desde la primera consulta hasta el cierre del estudio, los resultados obtenidos en el presente estudio son muy superiores a los presentados por Ripamonti (54), similares a los de Bonacina (31), e inferiores a los Dimopoulos (20). Considerando el seguimiento total como el transcurrido desde la primera dosis hasta el cierre del estudio, los presentes resultados no son equiparables a ningún estudio similar, ni siquiera al trabajo de Dimopoulos, puesto que aunque en el grupo experimental no se supera su seguimiento con una media de 18,16 meses frente a 24,6, en el grupo control se supera ampliamente, con una media de 47,50 meses frente a 40. Zervas y cols. (35) establecen en su estudio retrospectivo una mediana de meses para la exposición ósea en pacientes en tratamiento solo con ácido Zoledrónico de 27,5 meses. La bibliografía establece que el efecto de los BP es duradero en el tiempo, incluso hasta después de 10 años se pueden detectar niveles en sangre, por lo que se podría intuir que la mayor duración del seguimiento de los pacientes podría relacionarse con mayor proporción de incidencia de ONM, lo que justificaría los casos de ONM diferidos en el tiempo. (71)

Los resultados del presente estudio sobre proporción de incidencia son los mayores hasta ahora publicados, especialmente en el grupo control, no así en el experimental. Los resultados en el grupo experimental son equiparables a los obtenidos

por Dimopoulos (20), pero en el grupo control son los mayores publicados hasta el momento con un 36,5% frente a un 26,3%. Hasta ahora, la máxima incidencia había sido publicada por Boonyapakorn y cols. (41) en un estudio prospectivo con un 28%. Encontramos la explicación a los resultados presentes en la alta prevalencia de caries en el grupo control en comparación con la población general (Encuesta de salud oral en España 2010) (67). Consecuentemente, ello acarrea una mayor necesidad de tratamientos posteriores, incluidos los quirúrgicos. Marx y cols. (44) informan en su estudio que en el 28,6% de los casos de ONM existía un diente con caries implicado en la zona de exposición ósea. Hoff y cols. (38) en su estudio retrospectivo sobre 3994 pacientes establece la mala salud oral como un factor significativo de riesgo de caries, y concluye que las grandes diferencias en las proporciones de incidencia de caries podrían obedecer a diferencias regionales, y que estas podrían estar justificadas por factores genéticos o bien por diferencias en la salud oral de los diferentes países, no obstante la ausencia de datos sobre la magnitud de la enfermedad de caries en los diferentes estudios de eficacia nos impide realizar comparaciones. Además pensamos que los resultados de otros trabajos de evaluación podrían reflejar resultados inferiores a los reales. En el estudio retrospectivo de La verde (33) es muy posible que se produzcan pérdidas de casos de ONM, y en los estudios de Ripamonti, Vandone y Bonacina (31, 54, 92) se incluyen pacientes desde la primera dosis. Solo Dimopoulos y el presente estudio establecen como criterios de inclusión un número mínimo de dosis superior a uno, seis y cuatro respectivamente, a lo que habría que añadir que presentan menor seguimiento, ausencia de pacientes con mieloma múltiple y la no administración de ácido Zoledrónico al 100% de los pacientes del estudio.

Los resultados del presente estudio muestran una reducción de riesgo de ONM en el grupo experimental y control del 52,6%, valor concordante con el aportado por Ripamonti y cols. (54) de un 55,24%. Dimopoulos y cols. (20) obtienen una reducción de riesgo de ONM del 34,36%.

En el presente estudio, el efecto del tratamiento preventivo realizado en grupo experimental tiene el efecto de que durante el seguimiento se reducen significativamente las necesidades de tratamiento quirúrgico, periodontal y conservador, mientras que en

el control serán necesarios más tratamientos y mayor riesgo de ONM. Al analizar los tratamientos realizados durante el seguimiento en ambos grupos se comprueba que el control tiene significativamente más necesidades de tratamientos quirúrgicos, con unos valores globales del 33,3% frente al 2,6% en el grupo experimental. El tratamiento quirúrgico, y dentro de él la exodoncia, es el principal factor de riesgo de ONM, riesgo que Hoff y cols. (105) incluso desagregan como principal factor de riesgo de ONM para el cáncer de mama y para el mieloma. También es considerado como principal factor de riesgo por Woo (36) que establece que el 60% de las ONM están precedidos por un tratamiento quirúrgico dental. Durie y cols. (34) aportan que en los pacientes con ONM, existen antecedentes de exodoncia o infección dental en el 81% de los pacientes con mieloma y en el 69% de los pacientes con cáncer de mama. Zervas y cols. (35) en su estudio retrospectivo sobre 246 pacientes con mieloma múltiple establecen que el 46% de los pacientes con ONM había sufrido una exodoncia previa.

En el presente estudio la incidencia de ONM entre ambos grupos era significativa, sin embargo, había otras diferencias significativas entre los grupos que pueden explicar el efecto de disminución de incidencias de ONM. Mediante un análisis multivariable hemos tratado de valorar, si las variables, que mostrando diferencias significativas entre el grupo experimental y el grupo control en el análisis univariable, mostraban algún efecto valoradas en conjunto e independientemente unas de otras, sin asociación o confusión.

En relación a nuestro análisis multivariante, no encontramos ningún estudio de evaluación de eficacia en que este haya sido realizado por lo que no es posible la comparación. Entendemos que la regresión logística es más adecuada por considerar que el evento no tiene relación al tiempo, sino que se relaciona más con otros factores como dosis y tratamientos quirúrgicos. Además hemos introducido el tiempo como una variable más.

Observamos que disponemos de un grupo homogéneo en lo referente al tratamiento, fármaco, tipos de cáncer y seguimiento.

Mediante nuestro modelo matemático se demuestra que la aplicación de nuestro protocolo de tratamiento odontológico para la prevención de ONM reduce su incidencia. También, confirmamos la relación de otros factores ya conocidos con la aparición de ONM como son la exodoncia durante el seguimiento que incrementa el riesgo 40,6 veces ($p=0,000$), el número de dosis de ácido Zoledrónico recibidos por el paciente que el superar 15 dosis aumenta el riesgo en 5,3 veces ($p=0,036$), y la presencia de mieloma múltiple, que aumenta el riesgo 50 veces ($p=0,036$) pero con un amplio IC. Además, detectamos la existencia de otros factores no descritos en estudios anteriormente en relación con la ONM, unos que aumentan su riesgo y otros que lo disminuyen. Entre los que aumentan el riesgo destaca el CAOD, que por cada unidad lo incrementa un 10% ($p=0,002$), el cáncer de mama que incrementa mucho el riesgo, 2000 veces ($p = 0,004$), pero con un IC muy amplio, y el pertenecer al grupo control que incrementa el riesgo en 4,4 veces ($p= 0,023$). Entre los que reducen el riesgo de ONM hemos detectado que el ser portador de prótesis removible reduce dicho riesgo en un 87% ($p= 0,008$) y el sexo mujer en un 83% ($p = 0,011$), siendo por tanto ambos factores protectores.

CONCLUSIONES

1. La implementación de un programa de tratamiento odontológico de fácil ejecución, reduce en un 50% la tasa de incidencia de ONM en pacientes oncológicos tratados con ácido Zoledrónico.
2. En la población estudiada, el ser portador de prótesis removible reduce el riesgo de padecer ONM en un 87%.
3. Aportamos el CAOD como factor de riesgo de ONM en pacientes oncológicos en tratamiento con ácido Zoledrónico, con un incremento de riesgo de un 10% por cada punto.
4. Los resultados obtenidos justificaría su implementación en atención primaria.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001 Jun;27(3):165-76.
2. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC. American society of clinical oncology practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002 Septiembre 2002;20(17):3719-36.
3. Body JJ, Coleman RE, Piccart M. Use of bisphosphonates in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 1996 7;22(4):265-87.
4. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA. American society of clinical oncology 2003 update on the role of Bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003 noviembre;21:4042-57.
5. Bifosfonatos para el cáncer de mama [Internet].; 2005 [updated Julio. Available from: *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD003474.
6. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An american academy of oral medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005;136:1658-68.
7. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2006 Aug;81(8):1047-53.
8. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4)(4):CD006250.

9. 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 March 01;19(3):420-32.
10. Filleul O. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A review of 2,400 patient cases. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology*. 2010;136(8):1117-24.
11. Bisphosphonates in multiple myeloma [Internet]. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley Keith, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2010. 10.1002/14651858.CD003188.pub2; 2010.
12. Vidal MA, Benitez D, Torres LM. Revisión de las implicaciones clínicas del ácido zoledrónico en el tratamiento del dolor. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2006;13(8):553-60.
13. Iguchi T, Miyakawa Y, Saito K, Nakabayashi C, Nakanishi M, Saya H, et al. Zoledronate-induced S phase arrest and apoptosis accompanied by DNA damage and activation of the ATM/Chk1/cdc25 pathway in human osteosarcoma cells. *Int J Oncol*. 2007 Aug;31(2):285-91.
14. Body JJ. Effectiveness and cost of bisphosphonate therapy in tumor bone disease. *Cancer*. 2003 Feb 1;97(3 Suppl):859-65.
15. Diel IJ, Solomayer EF, Bastert G. Treatment of metastatic bone disease in breast cancer: Bisphosphonates. *Clin Breast Cancer*. 2000 Apr;1(1):43-51.
16. Wong R, Wiffen PJ. Bifosfonatos para el alivio del dolor provocado por metástasis óseas. *Biblioteca Cochrane Plus*. 2008;2.
17. Ramaswamy B, Shapiro CL. Bisphosphonates in the prevention and treatment of bone metastases. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(9):1261-70.

18. Marx RE. Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003 9;61(9):1115-7.
19. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004 5;62(5):527-34.
20. Dimopoulos MA, Kastiris 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. *Annals of Oncology*. 2009 Jan;20(1):117-20.
21. Miksad RA, Lai K, Dodson TB, Woo S, Treister NS, Akinyemi O, et al. Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Oncologist*. 2011 January 1;16(1):121-32.
22. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Journal of Oncology Practice*. 2006 January 01;2(1):7-14.
23. Wutzi A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck*. 2008 Sep;30(9):1224-30.
24. Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastiris E, Verrou E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5904-9.
25. 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 Apr;68(4):790-6.

26. Joshi J, Rollón A, Coello JA, Lledó E, Lozano R, Sánchez-Moliní M, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos: revisión de ocho casos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* [online]. 2011;33(1):15-21.
27. Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2011 12;112(6):777-82.
28. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsionis M, et al. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: Prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2011 8;112(2):195-202.
29. 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. *Annals of Oncology*. 2012;23(5):1341-7.
30. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzì P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012 7;50(5):425-9.
31. 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. . 2011 6/8/2012;77:b147.
32. 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 Dec 1;23(34):8580-7.

33. La Verde N, Bareggi C, Garassino M, Borgonovo K, Sburlati P, Pedretti D, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates: How the knowledge of a phenomenon can change its evolution. *Support Care Cancer*. 2008 Nov;16(11):1311-5.
34. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):99-102.
35. 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.
36. Woo S, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753-61.
37. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in australia. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007 3;65(3):415-23.
38. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008;23(6):826-36.
39. Cetiner S, Sucak GT, Kahraman SA, Aki SZ, Kocakahyaoglu B, Gultekin SE, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(4):435-43.
40. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):945-52.

41. 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 9;44(9):857-69.
42. Fusco V, Vandone A, Bormola Rea. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients (PTS) treated with biphosphonates (BP): A regionalexperience. *Ann Oncol.* 2007;18xi56(Suppl 11).
43. Lee SH, Chan RC, Chang SS, Tan YL, Chang KH, Lee M, et al. Use of bisphosphonates and the risk of osteonecrosis among cancer patients: A systemic review and meta-analysis of the observational studies. *Support Care Cancer.* 2014;22(2):553-60.
44. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2005 11;63(11):1567-75.
45. AAOMS. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2007 3;65(3):369-76.
46. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *j Clin Onco.* 2009 2009 octubre 5;10(27(32)):5356-62.
47. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone:An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005;104(1):83-93.
48. Bagan J, 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 Feb;34(2):120-3.

49. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos 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):968-71.
50. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007 10/01;22(10):1479-91.
51. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2007;21(7):1545.
52. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007 12;65(12):2397-410.
53. Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, Vormola R, Nanni D, Goia F, et al. Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: A retrospective analysis. *Acta Oncol*. 2007;46(5):664-8.
54. 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. *An Oncol*. 2009;Jan; 20:137-45.
55. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2012 6;40(4):303-9.

56. Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol.* 2008 Dec;19(12):2091-2.
57. 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 Jul;122(1):181-8.
58. Ngamphaiboon N, Frustino JL, Kossoff EB, Sullivan MA, O'Connor TL. Osteonecrosis of the jaw: Dental outcomes in metastatic breast cancer patients treated with bisphosphonates with/without bevacizumab. *Clinical Breast Cancer.* 2011 8;11(4):252-7.
59. Cortes J, Calvo V, Ramirez-Merino N, O'Shaughnessy J, Brufsky A, Robert N, et al. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2012 May;23(5):1130-7.
60. 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 Feb;27(2):221-6.
61. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, 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 Dec 10;28(35):5132-9.
62. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2012 11;48(16):3082-92.

63. López-Abente G, Pollán M, Aragones N, Pérez-Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V, et al. Situación del cáncer en España: incidencia. *Anales Sis San Navarra*. 2004;27(2):Mayo-Agosto.
64. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raju N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007 7;65(7):1328-31.
65. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):1172-5.
66. Favus MJ. Diabetes and the risk of osteonecrosis of the jaw. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):817-8.
67. Llodra-Calvo JC. Encuesta de salud oral en España 2010. *RCOE*. 2012;17(1):13-41.
68. Lenz J, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KKH. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac Surg*. 2005 12;33(6):395-403.
69. Rodan GA, FH. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J Clin Invest*. 1996;97(12):2692-6.
70. Lin JH, Russell G, Gertz B. Pharmacokinetics of alendronate: An overview. *Int J Clin Pract Suppl*. 1999 Apr;101:18-26.
71. Takeyama S, Shinoda H. Pharmacological actions and pharmacokinetics of bisphosphonates. *Clin Calcium*. 2003;13:113-21.

72. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997;12(10):1700-7.
73. Ponte Fernandez N, Estefania Fresco R, Aguirre Urizar JM. Bisphosphonates and oral pathology I. general and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Aug 1;11(5):E396-400.
74. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos [Internet].; 2009. Available from: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2009/NIP_2009-03_bisfosfonatos.htm.
75. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006 10;102(4):433-41.
76. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, et al. Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients—May 2006. *Crit Rev Oncol*. 2007 5;62(2):148-52.
77. Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga Fea. 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):336-40.
78. Junquera L.M., 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 Cirug Oral y Maxilofac [online]*. 2008;30(3):145-56.

79. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati, C.A. for the American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. 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 December 1;139(12):1674-7.
80. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin Fea. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *The Journal of Rheumatology.* 2008 July;35(7):1391-7.
81. Dickinson M, Prince HM, Kirsa S, Zannettino A, Gibbs SDJ, Mileskin L, et al. Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: An overview with recommendations for prevention and treatment. *Intern Med J.* 2009;39(5):304-16.
82. Prevention of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients on bisphosphonate therapies—NSW department of health [Internet].; cited 4/6/2011]. Available from: http://www.health.nsw.gov.au/policies/gl/2010/GL2010_010.html.
83. 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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2009 5;67(5, Supplement 1):2-12.
84. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Onco.* 2003;21(November 15):4253-8.
85. Carter G, Goss AN, Doeckel C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: A possible association. *Med J Aust.* 2005 Apr 18;182(8):413-5.

86. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Baldini L, Angrilli F, Pennese E, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jan;48(1):56-64.
87. Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes. A medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008;139:23-30. 2008.
88. Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, Mercatali L, Ronconi S, Vicini C, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: A retrospective study. *Oncologist*. 2008 Mar;13(3):330-6.
89. Fusco V, Baraldi A, Loidoris A, Ciuffreda L, Galassi C, Goia F, et al. Jaw osteonecrosis associated with intravenous bisphosphonate: Is incidence reduced after adoption of dental preventive measures? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009 8;67(8):1775-.
90. Saussez S, Javadian R, Hupin C, Magremanne R, Chantrain G, Loeb I, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: A Belgian case series. *The Laryngoscope*. 2009 Febrero 2009;119(4/21/2011).
91. Novartis internal document. Expert panel recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaws: June 2004. In press 2004.
92. 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. *Annals of Oncology*. 2011 March 22.
93. Bamias A, Kastritis E, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients with prostate (PC) or breast (BC) cancer treated with bisphosphonates: Study of the effect of the application of preventive measures —

bamias et al. 26 (15 supplement): 16025 — ASCO meeting abstracts. J Clin Oncol. 2008 Mayo;26(Supplement):16025.

94. Iuliis F, Taglieri L, Amoroso L, Vendittozzi S, Blasi L, Salerno G, et al. Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates. Anticancer Research. 2014 May 01;34(5):2477-80.

95. Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. J Dent Res. 1997;76:336.

96. Infante Cossio P, Cabezas Macian A, Perez Ceballos JL, Palomino Nicas J, Gutierrez Perez JL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Jan 1;13(1):E52-7.

97. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. J Dent Res. 2007 Nov 2007;86(11):1013-21.

98. Arranz JAF,E., Ngo S, López V, Dominguez-Mompello JL, Restoy A. Osteonecrosis maxilar asociada a bisfosfonatos e infección por actinomyces. Med Clin (Barcelona). 2012 12/15;139(15):676-80.

99. 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 Jul;45(7):645-6.

100. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2007 8;104(2):186-93.

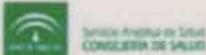
101. Sparidans RW, Twiss IM, Talbot S. Biphosphonates in bone disease. Pharm World Sci. 1998;20(5):206-13.

102. Creo T, Rollon A. Como evitar o reducir la osteonecrosis asociada a bifosfonatos. REDOE. 2008;15(49):33.
103. WHO. Oal health surveys. basic methods. nº 3 ed. Geneve: World Health Organizations; 1988.
104. Guía de buena práctica clínica [homepage on the Internet]. . 1995. Available from: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol3_en.htm.
105. Hoff AO, Toth B, 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. Journal of Bone and Mineral Research. 2008 06/01;23(6):826-36.
106. Calvo-Villas JM, Tapia M, Govantes J, de Granda E, Sicilia F. Osteonecrosis del maxilar en pacientes con mieloma múltiple durante y después del tratamiento con ácido zoledrónico. Medicina Clínica. 2006 10;127(15):576-9.
107. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en españa: Mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. Gaceta Sanitaria. 2006 3;20, Supplement 1(0):15-24.
108. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. J Can Dent Assoc. 2007;73:417-22.

9. ANEXOS

ANEXO I

Autorización del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

 Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica
C.P. - C.I. 1644
03 de octubre de 2011

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN (CEI) DE CENTRO HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Dr. Víctor Sánchez Margalef
Secretario del CEI de centro Hospital Universitario Virgen Macarena

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Universitario Virgen Macarena en su reunión del día 23/09/2011, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Análisis de eficacia de un protocolo odontológico en la prevención de Osteonecrosis Maxilar secundaria al uso de Zoledronato en pacientes oncológicos.
Código Interno: 1644
Promotor: Investigador
Fecha Entrada: 12/07/2011

1º. Considera que

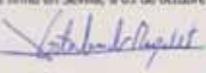
- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiadas para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital Universitario Virgen Macarena José Antonio Coello Suanzes
(Cirujía Oral y Maxilofacial) Hospital Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 03 de octubre de 2011

Fdo: 

Dr. Víctor Sánchez Margalef
Secretario del CEIC Hospital Universitario Virgen Macarena



Hospital Virgen Macarena Página 1 de 2
Avda. Dr. Federico, 3 - Unidad de Investigación 2ª planta - Sevilla - 41071 - Sevilla - España
Tel. 955 46 88 74 - Fax. 955 46 91 25 - Correo electrónico: administracion.cei.hvm@cajamarhospitalvirgen.com

ANEXO II

Consentimiento informado – Consentimiento por escrito del paciente

SERVICIO DE CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL Y ESTOMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. SEVILLA. SERVICIO ANDALUZ DE SALUD. CONSEJERÍA DE SALUD

Los bifosfonatos intravenosos se utilizan en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple y con cáncer y metástasis óseas, para la prevención de complicaciones óseas como fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, y para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por el tumor. Estas complicaciones impactan negativamente y de forma significativa en la calidad de vida de los pacientes, así como en la supervivencia.

En relación a la seguridad relacionada con el uso de bifosfonatos intravenosos, se han detectado casos de **OSTEONECROSIS MAXILAR** (ONM a partir de ahora) en pacientes oncológicos. La incidencia de la ONM es baja, pero es importante ya que afecta a la calidad de vida del paciente. Hasta la fecha no existe ningún tratamiento definitivo para la ONM ni para las causas que la producen, por lo que, el enfoque fundamental debe de apuntar a la **prevención**. Se recomienda someterse a una revisión dental antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos intravenosos y evitar intervenciones dentales invasivas (extracciones y todo tipo de cirugía oral) mientras estén recibiendo tratamiento con bifosfonatos.

Por este motivo Vd. ha sido remitido por su oncólogo o médico especialista para verificar su estado de salud dental previamente a la administración de tratamientos con bifosfonatos intravenosos, para recibir toda la información al respecto así como para beneficiarse de las enseñanzas de higiene oral, tratamientos bucodentales previos y seguimiento en el tiempo, en definitiva, para su inclusión en un **Programa de prevención de la Osteonecrosis Maxilar secundaria a tratamiento con bifosfonatos intravenosos**. No se le ofertaran más posibilidades de tratamiento bucodentales que

aquellos incluidos en la Cartera de Servicios del Servicio Andaluz de Salud y que su no realización le pudiera generar daños en el futuro.

Yo D./Dña.

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE OSTEONECROSIS MAXILAR EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS
- He recibido suficiente información sobre el PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE OSTEONECROSIS MAXILAR EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS
- He hablado con el profesional sanitario informador:

Dr./Dra.:.....

- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el PROGRAMA.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos de estudio e investigación.

Comprendo que puedo retirarme del estudio y por tanto revocar este consentimiento discrecionalmente:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones ni justificación alguna
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Estoy satisfecho con la información recibida y por tanto presto libremente mi conformidad para participar en el PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE OSTEONECROSIS MAXILAR PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS.

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Nombre y apellidos:

Firma del profesional sanitario
informador
CNP

Nombre y apellidos:

Fdo..... Fdo.....

Fecha: Fecha:

ANEXO III

Hoja de vaciado de datos

1.- PRIMERA VISITA

Edad: Sexo: H M Grupo: experimental control
Tabaco: S/N Alcohol: S/N
DMII: SI/NO

Tipo cáncer:

- » OTROS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES:
- » FECHA DE LA REVISIÓN:
- » N° DE DOSIS RECIBIDAS HASTA EL MOMENTO DE LA REVISIÓN:
- » PLACA BACTERIANA SI/NO:
- » N° DIENTE S AUSENTES:
- » N° DIENTES OBTURADOS:
- » N° DIENTES CARIADOS:
- » N° DIENTES ENDODONCIADOS:
- » PRÓTESIS FIJA:
- » PRÓTESIS REMOVIBLE
- » TORUS:
- » EXPLORACIÓN PERIODONTAL:

| DIENTES ÍNDICES | | | | | | |
|-----------------|-------|----|-------|-------|----|-------|
| | 16-17 | 11 | 26-27 | 36-37 | 31 | 46-47 |
| SANGRADO | | | | | | |
| TARTARO | | | | | | |
| BOLSAS < 4 | | | | | | |
| MOVILIDAD | | | | | | |
| NT | | | | | | |

- » PRESENCIA DE FOCOS INFECCIOSOS CLÍNICOS O RADIOLOGICOS:

2.- NECESIDAD TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS:

CONSERVADORES

- » TARTRECTOMÍA:
- » RASPADO Y ALISADO RADICULAR:
- » OBTURACIONES:
- » ENDODONCIAS:
- » PRÓTESIS REMOVIBLE:
- » REBASE PRÓTESIS:
- » PRÓTESIS FIJA:
- » APLICACIÓN TÓPICA DE FLUOR.

QUIRÚRGICO INVASIVO

- » EXODONCIA SIMPLE:
- » EXODONCIA QUIRÚRGICA:
- » COLGAJO MUCOGINGIVAL:
- » ELIMINACIÓN DE TORUS:
- » RASPADO Y ALISADO RADICULAR:

3.- CONSULTAS SUCESIVAS -REVISIONES-SEGUIMIENTO

TRATAMIENTOS REALIZADOS:

CONSERVADORES

- » TARTRECTOMÍA:
- » RASPADO Y ALISADO RADICULAR:
- » OBTURACIONES:
- » ENDODONCIAS:
- » PRÓTESIS REMOVIBLE:

- » REBASE PRÓTESIS:
- » PRÓTESIS FIJA:
- » APLICACIÓN TÓPICA DE FLUOR.

QUIRÚRGICO INVASIVO

- » EXODONCIA SIMPLE:
- » EXODONCIA QUIRÚRGICA:
- » COLGAJO MUCOGINGIVAL:
- » ELIMINACIÓN DE TORUS:
- » RASPADO Y ALISADO RADICULAR:

- » TIEMPO-DOSIS DE TRATAMIENTO (MESES):
- » TIEMPO SEGUIMIENTO TOTAL (INICIO DEL TRATAMIENTO CON DIFOSFONATOS Y ÚLTIMA REVISIÓN EN MESES):
- » DATOS DE COMPLICACIONES:
- » FECHA INICIO ONM:
- » N° DE DOSIS A LA PRESENTACIÓN:
- » GRADO CLÍNICO DE ONM:
- » EVOLUCIÓN DE GRADO DE ONM:
- » FECHA CURACIÓN ONM:
- » TRATAMIENTO RECIBIDO:
 - Mantenimiento
 - Antibioterapia
 - Cirugía

ANEXO IV

Variables

| Variable | Valores | Tipo | Escala | Nota |
|------------------------|--|------------------------|----------|-----------------------------------|
| Edad | Nº entero | Cuantit discr | Numérico | Edad |
| Sexo | Hombre/ Mujer | Cualit dicot | Nominal | Sexo |
| Grupo | A=1/B=2 | Cualit dicot | Numérico | A=sin programa/ B=con programa |
| Fumador | SI/ NO | Cualit dicot | Nominal | Tabaco |
| Alcohol | SI/NO | Cualit dicot | Nominal | Alcohol |
| Diabetes | SI/NO | Cualit dicot | Numérico | DMII |
| Tipo cáncer | Mieloma=1; mama=2; Próstata=3; Pulmón=4; Otros=5 | Cualit dicot | Numérico | Tipo cáncer |
| Quimioterapia | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Quimioterapia concomitante |
| Corticoterapia | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Corticoterapia concomitante |
| Hábito Cepillado | 1/2/3/4 | Cuantitativa discreta | Numérico | Nunca/< 1 vez/ 1 vez/3 veces |
| Placa bacteriana | SI/NO | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Presencia de placa bacteriana |
| Nº Dientes ausentes | Nª entero | Cuantitativa discreta | Numérico | |
| Nº dientes obturados | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérico | |
| Nº dientes cariados | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérico | |
| Necesidad Obt | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numerico | Necesidad de obturaciones |
| Necesidad Exod | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérico | Necesidad de exodoncias |
| Necesidad End | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérico | Necesidad de endodoncias |
| Necesidad Tartrectomía | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Necesidad de tartrectomía |

| Variable | Valores | Tipo | Escala | Nota |
|--------------------|-----------|------------------------|----------|---------------------------------|
| Presencia torus | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | |
| Exéresis Torus | SI/ NO | Cualitativa dicotomica | Nominal | Tratamiento quirúrgico torus |
| Nº exodoncias | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérica | Tratamientos realizados |
| Nº obturaciones | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérica | Tratamientos realizados |
| Nº endodoncias | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérica | Tratamientos realizados |
| Nº flúor | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérica | Tratamientos realizados |
| Prótesis Fija | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Tratamientos realizados |
| Prótesis Removible | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Tratamientos realizados |
| Rebase de prótesis | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Tratamientos realizados |
| Sangrado 17-16 | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sangrado al sondaje periodontal |
| Sangrado 11 | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sangrado al sondaje periodontal |
| Sangrado 26-27 | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sangrado al sondaje periodontal |
| Sangrado 46-47 | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sangrado al sondaje periodontal |
| Sangrado 31 | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sangrado al sondaje periodontal |
| Sangrado 36-37 | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Sangrado al sondaje periodontal |

| Variable | Valores | Tipo | Escala | Nota |
|--------------------------|--|-----------------------------|----------|------------------------------------|
| Movilidad 17-16 | I/II/III | Cualitativa Policotómica | Nominal | Movilidad dentaria |
| Movilidad 11 | I/II/III | Cualitativa Policotómica | Nominal | Movilidad dentaria |
| Movilidad 26-27 | I/II/III | Cualitativa Policotómica | Nominal | Movilidad dentaria |
| Movilidad 46-47 | I/II/III | Cualitativa Policotómica | Nominal | Movilidad dentaria |
| Movilidad 31 | I/II/III | Cualitativa Policotómica | Nominal | Movilidad dentaria |
| Movilidad 36-37 | I/II/III | Cualitativa Policotómica | Nominal | Movilidad dentaria |
| Nº meses seguimiento | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérica | Tiempo de seguimiento |
| Fecha inicio Zoledrónico | | | | |
| Nª dosis totales | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérica | Tiempo de seguimiento |
| Complicaciones | Ninguna/dolor/ Infección/ONM | Cualitativa policotómica | Nominal | Complicaciones en el seguimiento |
| Fecha inicio ONM | | | | |
| Nº dosis al inicio | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérica | Nº dosis al inicio ONM |
| Estadio clínico | I/II/III | Cualitativa policotómica | Nominal | Estadio clínico al debut de la ONM |
| Tratamiento ONM | Mantenimiento/ Antibioterapia/Cirugía | Cualitativa Policotómica | Nominal | Tratamiento ONM |
| Curación ONM | SI/NO | Cualitativa dicotómica | Nominal | Estadio clínico al debut de la ONM |
| Fecha curación ONM | | | | Fecha curación ONM |
| Nº meses evolución | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérica | Tiempo de curación de ONM |
| Nº de revisiones | Nº entero | Cuantitativa discreta | Numérica | Nº total de consultas de revisión |

