



El paciente tratado con Bisfosfonatos. Conocimiento y repercusión en el ámbito odontológico de Asturias.

Programa de Doctorado en Ciencias de la salud.

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas.

Línea de investigación: Reconstrucción maxilofacial mediante técnicas de ingeniería tisular y microcirugía.

Matías Ferrán Escobedo Martínez

Oviedo 2018

Universidad de Oviedo



El paciente tratado con Bisfosfonatos. Conocimiento y repercusión en el ámbito odontológico de Asturias.

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas.

Línea de investigación: Reconstrucción maxilofacial mediante técnicas de ingeniería tisular y microcirugía.

Doctorando

Matías Ferrán Escobedo Martínez

Directores

Prof. Dr. Luis Manuel Junquera Gutiérrez

Dr. Luis García-Consuegra

Oviedo 2018

Universidad de Oviedo



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: El paciente tratado con bisfosfonatos. Conocimiento y repercusión en el ámbito odontológico de Asturias.	Inglés: The patient treated with bisphosphonates. Knowledge and impact in the dental field of Asturias.
2.- Autor	
Nombre: Matías Ferrán Escobedo Martínez	DNI/Pasaporte/NIE: -T
Programa de Doctorado: Investigación en Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas.	
Órgano responsable: Universidad de Oviedo. Centro Internacional de Postgrado.	

RESUMEN (en español)

OBJETIVOS: Obtener información sobre los conocimientos, fuentes de los mismos y capacidad de resolución de supuestos clínicos que sobre las Osteonecrosis de los Maxilares relacionadas con medicamentos (MRONJ) tienen, de una parte, los alumnos de odontología de la Clínica Universitaria de Odontología (CLUO) y de otra, los dentistas colegiados en el ilustre Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de Asturias. Evaluar la influencia que los cambios en los contenidos docentes sobre MRONJ pudieran ejercer sobre estos conocimientos y habilidades clínicas en los alumnos.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal a través de una encuesta dividida en cuatro apartados: grado de conocimiento, medios de adquisición de conocimientos, práctica habitual y capacidad de resolución de clínicos. El total de encuestados (n=876) fue dividido en grupos y tres subestudios. La población encuestada fueron los alumnos de la CLUO entre los cursos de primero y quinto del años académicos 2015-2016 y 2016-2017 y el Grupo constituido por los dentistas del Principado de Asturias.

RESULTADOS:

Subestudio I: Se recogieron 92 encuestas válidas (73,6% del total). Se observó una preferencia (85,2%) para la formación continuada a través de internet. El fármaco más conocido fue el Fosamax® (44,6%). En los casos clínicos la puntuación media obtenida por la muestra examinada fue de 4,04 puntos.

Subestudio II: Se recogieron 175 encuestas válidas (77,7% del total). En ambos grupos, internet fue la herramienta preferida de formación continuada. El BF más conocido fue el Alendronato (Fosamax®: 56,9%, Grupo A; 67,5% Grupo B). En la resolución correcta de los supuestos prácticos, los encuestados del grupo B alcanzaron una puntuación significativamente mayor (5,67) que la observada en el grupo A (4,04).

Subestudio III: Se han recogido 200 encuestas (29% del total). La práctica más habitual entre los dentistas fue la de Generalista (31,6%). El medio más utilizado para estar al día sobre MRONJs fue internet entre los alumnos (84,2%) frente a los dentistas que preferían los cursos específicos sobre el tema (67,9%). El bisfosfonato más conocido por ambos grupos fue el Alendronato (86,5% Estudiantes y 77,2% Dentistas). En los supuestos prácticos el Grupo Estudiantes mostró una significativa mayor capacidad de acierto (p= 0,012) frente a los dentistas con actividad privada.

CONCLUSIONES:

Subestudio I: Significativamente los alumnos de los cursos clínicos obtuvieron una puntuación mayor (6,08 puntos) que los preclínicos (2,48 puntos).

Subestudio II: La nota media obtenida por los 83 alumnos del grupo experimental (con mejoras docentes) fue de 5,67 puntos, significativamente superior (p=0,007) que la de los alumnos del grupo control (4 puntos).

Subestudio III: La nota media obtenida por los alumnos del quinto curso del Grado de Odontología (8 puntos) fue significativamente mayor que la obtenida por los dentistas con actividad privada (6,38 puntos) en nuestro medio. No observamos diferencias significativas entre las notas medias de los alumnos del quinto curso del Grado de Odontología y los dentistas con actividad pública (8 puntos frente a 6,56 puntos).

RESUMEN (en Inglés)

OBJECTIVES: Obtaining information about the knowledge, sources, and the resolution capacity of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) clinical situations, both of dental students at dentistry school (CLUO) and registered dentists at College of Odontologists and Stomatologists (CODES). We aim to evaluate the influence of changes in the teaching contents on

medication-related osteonecrosis of the jaw may have on the knowledge and the capacity for practical case resolution about this pathology in the dental students.

MATERIAL AND METHODS: A cross-sectional descriptive study was performed through a survey, which was divided into 4 parts: questions on MRONJ knowledge, questions on MRONJ knowledge acquisition, questions on standard practice, on complication and a final section on case studies on oral surgery, implant therapy, periodontal treatment and endodontic treatment. The respondents (n=876) were divided into different groups and into three substudies. The CLUO students from first to fifth year at Oviedo University (2015-16 and 2016-17 academic year) and dentist who worked were the respondents.

RESULTS:

Substudy I: 92 valid surveys were collected (73,6% of all). It was observed a preference for continuing education was internet (85,2%). The best known drug was Fosamax® (44,6%). The obtained mean score of the studied sample was 4,04 points.

Substudy II: 175 valid surveys were collected (77,7% of all). Both groups showed a preference for continuing education was internet. The best known bisphosphonate was Alendronate (Fosamax®: 56,9%, Group A; 67,5% Group B). Group B respondents showed a significant higher score (5,67) than Group A respondents (4,04) at properly solving the clinical cases.

Substudy III: 200 surveys (29%) were collected. The most frequent professional practice among dentists was General Practice (31,6%). The preferred source for being updated about MRONJs was internet among the students (84,2%) and specialized courses among the dentists (67,9%). The best known bisphosphonate was Alendronate in both groups (86,5% Students and 77,2% Dentists). The Students Group showed a significant higher success rate ($p=0,012$) than private-practice dentists at properly solving clinical cases. We haven't found significant differences neither between students and public-practice dentists ($p = 0,14$), nor between public-practice and private-practice dentists ($p=0,59$).

CONCLUSIONS:

Substudy I: The clinic years students obtained a significant higher score (6,08 points) than preclinic students (2,48 points). The highest educational increase took place among the fourth year Odontology students.

Substudy II: The obtained mean score of the 83 students in the Experimental Group (with teaching improvements) was 5,67 points, significantly higher ($p=0,007$) than the Control Group students one (4 points).

Substudy III: The mean score of the fifth-year dental students (8 points) was significantly higher than the private-practice dentists (6,38 points). We haven't found significant differences between fifth-year dental students and public-practice dentists mean scores (8 points vs 6,56 points).

En Oviedo, a 23 de Enero de 2018



Fdo: Matías F. Escobedo Martínez

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS/
SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

AGRADECIMIENTOS

A mi Madre y a mis abuelos Gladys y Cesar, que con su esfuerzo y apoyo han conseguido que me convirtiera en la persona que soy hoy en día.

A mis profesores, los Doctores Enrique Rosell, Sonsoles Olay, Jose A. Vega, Wafaa y Natalia Barluenga por sus apoyos a lo largo de estos años.

Al Dr. Luis García-Consuegra, por su apoyo prestado en el apartado estadístico y como codirector de la Tesis.

Finalmente a una persona muy importante y sin la cual nada de esto podría haber sido posible, a mi "PADRE" de esta aventura y de otras muchas más, el Dr. Luis Manuel Junquera que es y será para mí fuente de inspiración tanto profesional como personal. Simplemente, ¡GRACIAS POR TODO!.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 Bisfosfonatos	
1.1.1 Concepto	13
1.1.2 Estructura química	13
1.1.3 Mecanismo de acción	14
1.1.4 Farmacocinética	17
1.1.5 Indicaciones de los bisfosfonatos	17
1.1.6 Efectos adversos	20
1.2 Denosumab	
1.2.1 Concepto	21
1.2.2 Estructura química	22
1.2.3 Mecanismo de acción	23
1.2.4 Farmacocinética	25
1.2.5 Indicaciones del Denosumab	26
1.2.6 Efectos adversos	28
1.3 Osteonecrosis de los maxilares por medicamentos(MRONJ)	
1.3.1 Concepto	29
1.3.2 Etiopatogenia	30
1.3.3 Clínica y Estadios	32
1.3.4 Estudios complementarios	34
1.3.5 Factores de riesgo para MRONJ	36
2 ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN	38
3 HIPÓTESIS Y OBJETIVO	41
4 MATERIAL Y METODO	45
4.1 Diseño del estudio	
4.2 Nuestra encuesta instrumental	
4.3 Sujetos del estudio	
4.4 Análisis de datos	
5 RESULTADOS	56
5.1 Subestudio I	57
5.1.1 Resultados descriptivos	
5.1.2 Resultados inferenciales	
5.2 Subestudio II	66
5.2.1 Resultados descriptivos	
5.2.2 Resultados inferenciales	
5.3 Subestudio III	72
5.3.1 Resultados descriptivos	
5.3.2 Resultados inferenciales	
6 DISCUSIÓN	84
6.1 Subestudio I	
6.2 Subestudio II	
6.3 Subestudio III	
7 CONCLUSIONES	98

- 7.1 Subestudio I
- 7.2 Subestudio II
- 7.3 Subestudio III

8	BIBLIOGRAFÍA	101
9	ANEXOS	110

1.INTRODUCCIÓN

La homeostasis del hueso es un proceso complejo, en el que participan diferentes elementos celulares, estímulos físicos y químicos y diferentes bioseñales objeto de numerosos estudios^{1,2}(Figura 1.1).

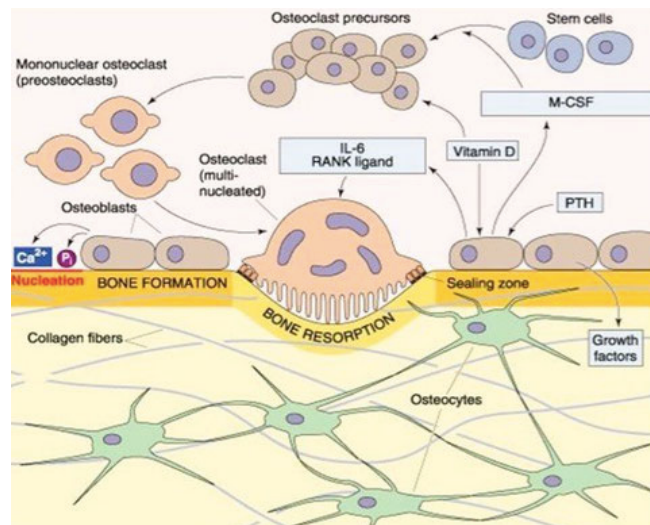


Figura 1.1. Interrelación osteoclasto-osteoblasto.

En diferentes momentos de la vida, como en la menopausia o en el contexto de diversas enfermedades como la osteoporosis, la artritis reumatoide y en otras patologías de origen tumoral (mieloma múltiple, metástasis ósea), la cantidad de hueso que se destruye durante la resorción, excede al remplazo óseo, provocando una marcada fragilidad ósea e incrementando de manera significativa el riesgo de fractura. Inicialmente esta acelerada o alta remodelación conlleva una pérdida de hueso esponjoso, pero a largo plazo, también acabará provocando una pérdida muy importante de hueso cortical³.

Durante años se buscaron fármacos capaces de frenar esa capacidad resorptiva de los osteoclastos y con ello poder tratar diversas enfermedades del metabolismo óseo-mineral. En los años sesenta se empezaron a utilizar con fines médicos, una serie de medicamentos que habían sido descubiertos a finales del siglo XIX, singularizados por su capacidad de inhibir la actividad osteoclástica. Eran los **bisfosfonatos**, que en la actualidad, y tras diversas modificaciones químicas son los fármacos más usados para las alteraciones del metabolismo óseo en los países desarrollados.

En la década de los 90, tras años de investigación, la industria con el objetivo de superar las morbilidades derivadas del empleo de los bisfosfonatos, observó que el incremento de la expresión y producción del RANK ligando (RANKL), molécula principal de la activación de los osteoclastos (y por ello de un incremento de la resorción ósea), podía inhibirse y por tanto frenar el proceso de pérdida de la masa ósea. Es aquí cuando aparecen una serie de medicamentos nuevos, diferentes a los bisfosfonatos, capaces de frenar dicho proceso, los llamados anticuerpos monoclonales entre los que se encuentra al **Denosumab**.

1.1 BISFOSFONATOS:

1.1.1 CONCEPTO:

Los bisfosfonatos (BFS) son análogos estables no metabolizables de pirofosfatos inorgánicos (PFI) con elevada afinidad por el hueso⁴ y cuya principal capacidad es la inhibición de la función osteoclástica (Figura 1.2).

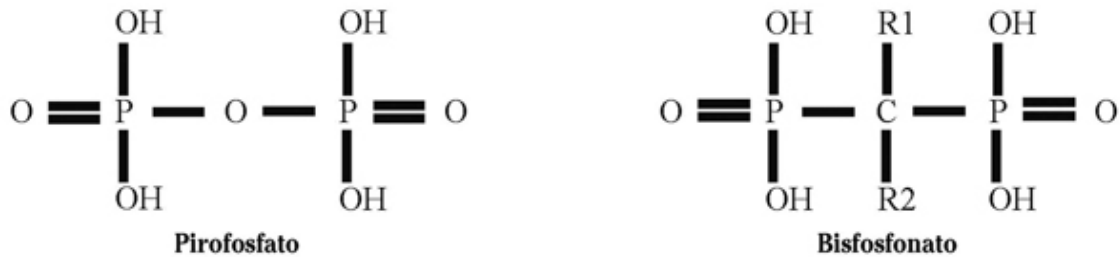


Figura 1.2. Estructura molecular del pirofosfato y BF.

Los compuestos de pirofosfato son ampliamente conocidos y usados habitualmente como agentes antisarro en pastas dentífricas⁵ y como transportadores del Tecnecio⁹⁹ en pruebas diagnósticas de imagen⁶.

En la década de los 60 se demostró los efectos de los BFS sobre el metabolismo del calcio⁴, aunque su empleo como agentes terapéuticos es reciente. A pesar de emplearse de forma estandarizada desde los años 90, debido a su alta efectividad como agentes antiresortivos, son los fármacos más prescritos en las enfermedades del metabolismo óseo-mineral.

1.1.2 ESTRUCTURA QUÍMICA:

Los pirofosfatos son compuestos fácilmente hidrolizables y eliminables pero, en cambio, los BFS son resistentes a la hidrólisis. Tienen una vida media muy larga, debido a la sustitución de un átomo de oxígeno fácilmente hidrolizable que separa las dos cadenas de grupos fosfato, por un átomo de carbono que hace la unión más estable y más difícil de hidrolizar⁷ (Figura 1.2).

La unión P-C-P ("Fosfato-Carbono-Fosfato"), de la estructura del BF es la que hace que el compuesto tenga una alta afinidad por el hueso, debido a su capacidad para unirse a iones metálicos divalentes como el calcio⁸, pero sus propiedades biológicas vienen determinadas por dos cadenas R1 y R2 unidas al carbono por medio de enlaces covalentes^{4,9}:

-Cadena R1: Determina su **afinidad** del BF por la matriz mineral.

-Cadena R2: Determina la **potencia** del bisfosfonato en diferentes grados de magnitud, y por lo tanto, su eficacia como inhibidor de la resorción.

En la siguiente tabla (tabla 1.1) se muestran los BFS que están actualmente en el mercado y su potencia relativa:

<u>NOMBRE GENÉRICO</u>	<u>NOMBRE COMERCIAL</u>	<u>POTENCIA RELATIVA</u>
<i>ETIDRONATO</i>	<i>Didronel®</i> <i>Disfosfen®</i> <i>Osteum®</i>	1
<i>TILUDRONATO</i>	<i>Skelid®</i>	10
<i>PAMIDRONATO</i>	<i>Aredia®</i> <i>Limoten®</i> <i>Pamifos®</i>	100
<i>ALENDRONATO</i>	<i>Fosamax®</i> <i>Fosavance®</i> <i>Adronat®</i>	1.000
<i>RISEDRONATO</i>	<i>Actonel®</i> <i>Acrel®</i> <i>Losentra®</i>	5.000
<i>IBANDRONATO</i>	<i>Boniva®</i> <i>Bonviva®</i>	10.000
<i>ÁCIDO ZOLEDRÓNICO</i>	<i>Zometa®</i> <i>Aclasta®</i>	100.000

Tabla 1.1. Principales tipos de BFS y su potencia antiresortiva.

1.1.3 MECANISMO DE ACCIÓN:

Los bisfosfonatos reducen el recambio óseo disminuyendo el número de lugares de remodelado activo donde tiene lugar una resorción excesiva. Cuando empieza la resorción del hueso, el bisfosfonato es liberado, debido al microambiente ácido que crea el osteoclasto, produciendo elevadas concentraciones del mismo (BF) en el medio. Posteriormente es absorbido por el osteoclasto, deteriorando su capacidad de formar el borde en cepillo u ondulado, de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas lisosómicas necesarias para llevar a cabo la resorción ósea¹⁰.

Otros tipos de células como los osteoblastos, macrófagos, células endoteliales, monocitos y células neoplásicas (como las del mieloma) también son capaces de internalizar los BFS¹¹.

Se han propuesto dos mecanismos de acción responsables de los efectos de estos fármacos sobre la función osteoclástica que permiten su clasificación en relación a la presencia o no de nitrógeno en la estructura química:

- Bisfosfonatos no nitrogenados (BFSNN):

Este tipo de BFS son los primeros que desarrolló la industria farmacéutica, con una menor potencia debido a la ausencia del nitrógeno en su estructura química.

Dentro de este grupo, los mas conocidos y empleados en clínica son el etidronato, el clodronato y el tiludronato (Figura 1.3). Los BFSNN, son incorporados en los correspondientes análogos β , γ - metileno no hidrolizables de la adenosina trifosfato (ATP), por la inversión de las reacciones aminoacil- tRNA-sintetasa que normalmente participan en la activación de los aminoácidos durante la síntesis de proteínas. La inducción de la apoptosis de los osteoclastos a raíz de la acumulación intracelular de metabolitos generados por la degradación de ATP (Tipo AppCP) parece es el principal modo de acción de estos BFS¹².

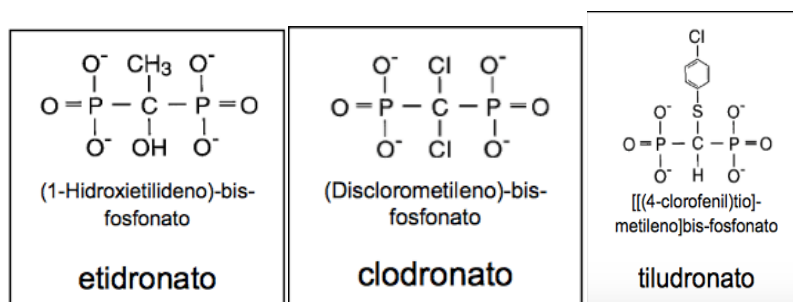


Figura 1.3. Principales tipos de BFSNN.

- Bisfosfonatos nitrogenados (BFSN):

Los BFS de nueva generación o BFS Nitrogenados (BFSN) como el pamidronato, zolendronato, alendronato, ibandronato, risendronato (Figura 1.4) son los BFS que contienen nitrógeno y por consiguiente son mucho más potentes^{12 13}.

Parece ser que su mecanismo de acción es la inhibición de la Farnesil pirofosfato sintetasa (FPFS), una encima reguladora en la vía del mevalonato. Esta vía, innata en las células de los mamíferos, provee de moléculas de lípidos esenciales, así como de colesterol e isoprenoides, (este último necesario para la prenilación postransduccional de pequeñas GTPasas, que aumenta la aceleración de la degradación de HMG-CoA).

Estas GTPasas son proteínas de señalización que, cuando están activadas, regulan positivamente varias propiedades estructurales y procesos importantes para la función de los osteoclastos, incluyendo la morfología, disposición del citoesqueleto, el tráfico vesicular, y mantenimiento de la membrana. El tráfico vesicular en los osteoclastos es responsable de la concentración y transporte de las enzimas que intervienen en la resorción del hueso. Por tanto estas pequeñas GTPasas son esenciales para que los osteoclastos lleven a cabo su función y su inhibición por parte de estos BFS conlleva a la apoptosis celular¹². La inhibición de la farnesil difosfato sintetasa también parece explicar sus efectos antitumorales observados *in vitro* y para la activación de γ , δ células T, una característica de la respuesta de fase aguda a tratamiento con BFS en los seres humanos¹³.

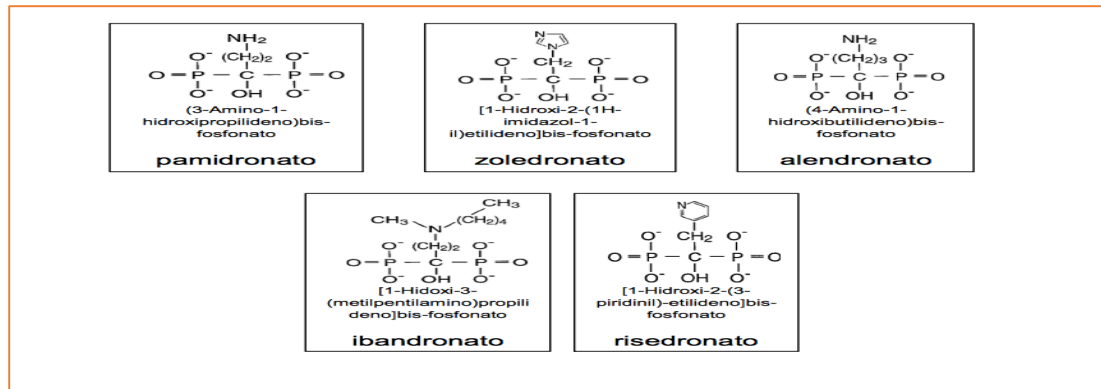


Figura 1.4. Principales tipos de BFSN.

En el momento actual se pretende sustituir esta clasificación por la separación de los BFS en generaciones (Figura 1.5). La primera generación estaría formada por los BFS no nitrogenados (BFSNN), debido a su similitud estructural cercana al PFI. La segunda generación estaría formada por los BFS nitrogenados (BFSN) más potentes que los de primera generación, como el pamidronato (que difiere de los de la primera generación en que inhibe la reabsorción ósea a unas dosis que no afecta la mineralización), y los de tercera generación, también BFSN como es el zoledronato, el más potente de los BFSN que muestra una fuerte actividad antiosteoclástica¹⁵.



Figura 1.5. Clasificación de los BFS por generaciones⁴.

Microscópicamente, cuando el osteoclasto ingiere al bisfosfonato, sufre la alteración de su citoesqueleto, pierde el borde ondulado de la *laguna de Howship*, se desprende de la superficie ósea y se destruye. Con la muerte celular el osteoclasto no libera proteínas inductoras como la BMP y los factores de crecimiento tipo insulina 1 y 2 (ILG1 e ILG2), que son los encargados de estimular en condiciones normales a los osteoblastos a formar nuevo hueso, anulando así el ciclo de recambio óseo¹⁶.

1.1.4 FARMACOCINÉTICA:

Todos los BFS tienen características comunes, entre las que se incluyen elevada afinidad por la matriz mineral ósea, acumulación en la matriz dosis dependiente, inhibición de la actividad osteoclástica sobre el hueso y eliminación por la orina.

En los bisfosfonatos administrados por vía oral (VO), la absorción es realizada por difusión pasiva en el estómago y en el intestino, disminuyendo cuando el fármaco es administrado con las comidas, especialmente con la presencia de calcio, por lo que se recomienda que la administración del producto sea, al menos 30 minutos antes del desayuno (aunque también se pueden administrar 2-3 horas después de la comida), y sólo con agua¹⁷.

Aproximadamente el 0,7% del bisfosfonato disponible es captado por el hueso y el restante se excreta sin ser metabolizado.

En los bisfosfonatos administrados por vía intravenosa (VI), más del 70% del bisfosfonato biodisponible es captado por el hueso, especialmente por aquellas áreas en las que se esté produciendo un mayor remodelado óseo en el momento de su administración.⁷

La vida media en el plasma de los BFS, con independencia de la vía de administración (VO y VI) es de aproximadamente 1-2 horas, pero cuando el bisfosfonato es captado por el hueso suele persistir en el durante muchos años.

1.1.5 INDICACIONES DE LOS BISFOSFONATOS:

Como ya hemos mencionado anteriormente una de las características farmacológicas más importante de todos los BFS es su extremadamente alta afinidad por la hidroxiapatita y su consiguiente depósito en el hueso en relación a otros tejidos. Esta alta afinidad por el mineral óseo permite a los BFS alcanzar una alta concentración en todo el esqueleto.

En consecuencia, los BFS se han convertido en los fármacos de tratamiento primario para los trastornos del esqueleto caracterizados por una remodelación ósea desequilibrada, en la que los osteoclastos, y las actividades de los osteoblastos, no están bien acopladas, lo que conlleva a una excesiva resorción ósea mediada por los osteoclastos¹⁸.

Para diversos autores^{19,20}, las indicaciones para la administración de estos medicamentos se pueden esquematizar de la siguiente manera⁴:

1. Agente antiosteolítico en pacientes con alta resorción ósea:
 - Osteoporosis
 - Enfermedad de Paget

2. Cáncer:
 - Próstata
 - Pulmón
 - Mama

3. Mieloma Múltiple
4. Metástasis Óseas
5. Hipercalcemia paraneoplásica
6. Otras indicaciones

1. Agente antiosteolítico en pacientes con alta resorción ósea:

Los BFS son ampliamente utilizados en el tratamiento de las enfermedades óseas como:

-Osteoporosis:

La **osteoporosis**, es la enfermedad ósea más común, y se caracteriza por la disminución de masa ósea, dando lugar a un incremento en la fragilidad y aumentando el riesgo de fracturas²¹(Figura 1.6). Actualmente está catalogado como un problema mayor de Salud Pública²¹. Esta patología afecta preferentemente a individuos de más de 45 años, con una mayor prevalencia en mujeres que en hombres.

El tratamiento para la osteoporosis puede incluir:

- Hacer cambios al estilo de vida, como cambiar la dieta y rutina de ejercicio
- Tomar suplementos de calcio y vitamina D
- Tratamiento médico con aminobisfosfonatos ya sea por VO o VI

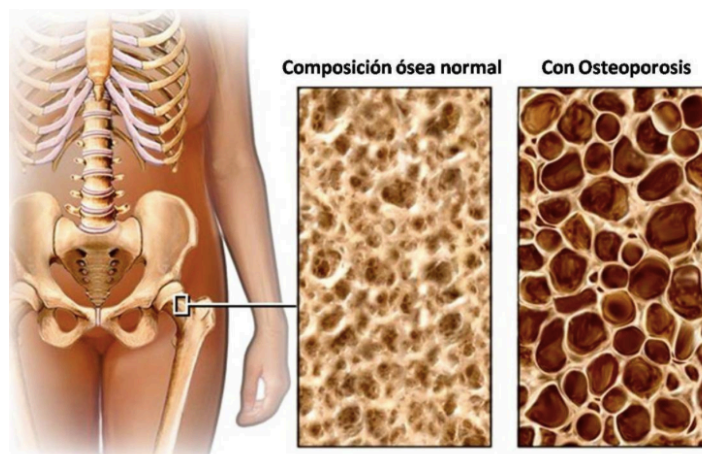


Figura 1.6. Comparación hueso normal y con osteoporosis.

-Enfermedad de Paget:

La **enfermedad Paget** es una enfermedad ósea en la que se ven involucrados una o más áreas de remodelado óseo desordenado, en las cuales se acelera la reabsorción mediada por osteoclastos, seguida por una deposición ósea imperfecta mediada por osteoblastos. El resultado de este proceso es una pobre formación de un tejido óseo laminar con frecuente dolor, fracturas, y serias deformidades, incluyendo ensanchamiento del cráneo y arqueamiento de huesos largos que

soportan el peso del cuerpo. El tratamiento más común de esta enfermedad son los agentes antirresortivos como son la calcitonina y los bisfosfonatos no nitrogenados (etidronato y tiludronato)(Figura 1.7).

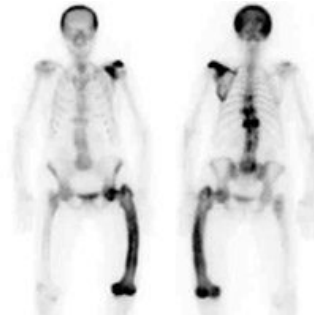


Figura 1.7. Gammagrafía ósea de un paciente con enfermedad de Paget ⁴.

2.Cáncer:

Durante los años 70 los BFS empezaron a ser usados como agentes terapéuticos en oncología y actualmente han llegado a establecerse ampliamente para el tratamiento y la prevención de complicaciones asociadas con **metástasis óseas** derivadas del cáncer de **máma, próstata, pulmón** y otros órganos.

3.Mieloma múltiple:

El Mieloma Múltiple es una enfermedad ósea que se produce por infiltración de las células plasmáticas mielomatosas en la médula ósea y liberación de citoquinas, unas proteínas que bloquean la reparación normal del hueso y activan su destrucción. Las principales guías de tratamiento del Mieloma Múltiple²²⁻²⁵ recomiendan la administración intravenosa de Ácido Zoledrónico o Pamidronato cada 3 ó 4 semanas durante 2 años, reevaluando la necesidad de mantenerlo de acuerdo al criterio del médico prescriptor (Figura 1.8).

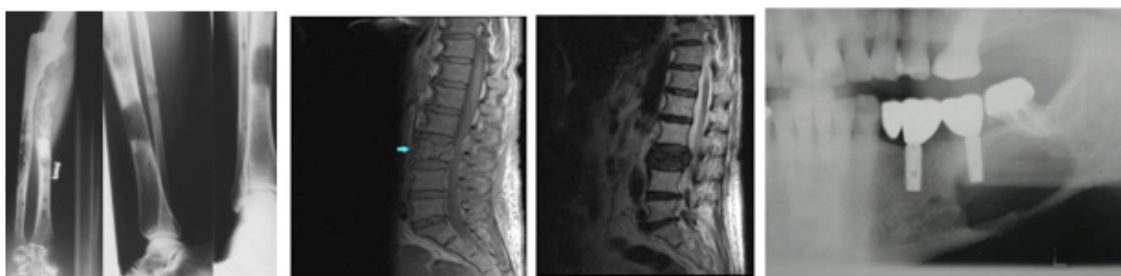


Figura 1. 8. Afectación de los huesos largos, columna vertebral y mandíbula por mieloma múltiple ⁴.

4.Metástasis óseas:

Una **metástasis** se define como el desarrollo de uno o más tumores secundarios a distancia del tumor primario. Los tumores primarios pueden ser resecados con técnicas quirúrgicas, sin embargo, aquellas células tumorales que han adquirido la capacidad de migrar, depositarse y crecer

en órganos y tejidos a distancia son las que además de ensombrecer el pronóstico de los pacientes oncológicos, alteran y disminuyen notoriamente su calidad de vida.

Los tumores no son capaces de reabsorber hueso por sí mismos, pero son capaces de reclutar precursores osteoclastos^{26,27} desde la médula ósea y estimularlos para reabsorber hueso y facilitar así su crecimiento. Para ello liberan dos elementos que son:

- Péptidos paratohormona-like (PTH-like)
- Proteínas RANK-like (RANK-like)

Los BFS intravenosos han mostrado ser eficaces en el control del síndrome paraneoplásico y del crecimiento tumoral, “encerrando” al tumor²⁸. Para ello inhiben/destruyen a los osteoclastos independientemente del número y de la sensibilidad al ligando RANK o a la acción del péptido PTH-like, mejorando la calidad de vida y más dudosamente la supervivencia del paciente oncológico.

5.Hipercalcemia paraneoplásica:

La hipercalcemia es el trastorno hidroelectrolítico que consiste en la elevación de los niveles de calcio plasmático por encima de 10.5 mg/dl (valores normales de 8,5 a 10,5mg/dl) y es una complicación metabólica común en procesos neoplásicos y debe ser tratada como una emergencia vital²⁹.

Su tratamiento radica en una sola dosis intravenosa de 4mg de ácido zoledrónico. Este es capaz de normalizar unos niveles de calcio sérico de 17mg/dl a 8,5-9,5 mg/dl dentro de las primeras 24 horas de su administración^{4,38}. Este hecho demuestra la estrecha relación de la resorción ósea con el calcio sérico y la eficacia de la inhibición del osteoclasto como mecanismo de control de esta emergencia vital.

6.Otras indicaciones:

La literatura también recoge otras indicaciones menos habituales para los bisfosfonatos, entre ellas se incluyen:

- Osteogénesis imperfecta
- Granuloma central de células gigantes de los maxilares
- Tumores de células gigantes de los huesos largos
- Displasia fibrosa
- Enfermedad de Gaucher
- Trasplante de células hematopoyéticas
- Osteomielitis
- Implantes ortopédicos
- Osteodistrofia renal

1.1.6 EFECTOS ADVERSOS DE LOS BISFOSFONATOS:

Los estudios en humanos han revelado pocos efectos adversos significativos. Estos medicamentos son bien tolerados por los pacientes, aunque su administración puede producir algunos efectos

negativos que podríamos clasificarlos a corto y a largo plazo. Se debe tener precaución con la mayoría de estos efectos, pues sólo se ven de vez en cuando y pueden causar graves problemas a los pacientes que precisen el uso de BFS.

Las preparaciones intravenosas son mucho más potentes que las orales, y sus efectos secundarios (excepto los gastrointestinales) suelen ser más frecuentes, graves, dosis y potencia dependientes³⁰.

Estos efectos adversos se pueden agrupar en:

A CORTO PLAZO:

En relación con la administración por vía oral oral.

1. Trastornos gastrointestinales (**Habituales**).
2. Aumento del riesgo de cáncer esofágico: no se administrarán en pacientes con patologías del esófago conocidas (ej. esófago de Barrett).

En relación con la administración por vía intravenosa.

1. Reacción aguda ante la primera dosis: artralgias, mialgias, fiebre. Dura entre 24 y 72 horas (**Habituales**).
2. Hipocalcemia.

Ambas vías.

1. Dolor óseo, articular o muscular.
2. Trastornos inflamatorios oculares: uveítis, conjuntivitis. (Puede producirse a la semana, meses o años)

A LARGO PLAZO:

Ambas vías.

1. **Osteonecrosis química de los maxilares.**
2. Fibrilación auricular: existen estudios que lo relacionan, aunque no está demostrada una asociación directa.
3. Supresión del recambio óseo: mayor fragilidad ósea, menor capacidad para reparar microfracturas en los huesos.
4. Fractura femoral atípica.

1.2 DENOSUMAB:

1.2.1 CONCEPTO:

El denosumab es un anticuerpo monoclonal de la subclase IgG2 anti RANKL que impide el acoplamiento del RANKL con su receptor RANK, responsable de la activación del factor nuclear NF- κ B en las células de estirpe osteoclástica (Figura 1.9).

Este anticuerpo fue diseñado por la tecnología de *XenoMouse*[®] (*Abgenix, Inc., Fremont, CA, EE.UU., recientemente adquirida por Amgen*), usando un tipo de ratón inmunodeprimido que fue diseñado para producir una amplia gama de anticuerpos cien por cien humanos.

En junio del 2010 su utilización fue aprobada en Estados Unidos por la FDA para ser empleado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas, tras la presentación de un estudio con más de 7.000 pacientes en el que se comprobó la reducción de fracturas vertebrales y de cadera tras su administración.³¹ En julio de 2011 la Comisión Europea aprobó su empleo para la prevención de fracturas, compresión de la médula espinal y dolor óseo grave en pacientes con tumores sólidos que presentan metástasis óseas.

La inhibición del ligando del RANK: Denosumab

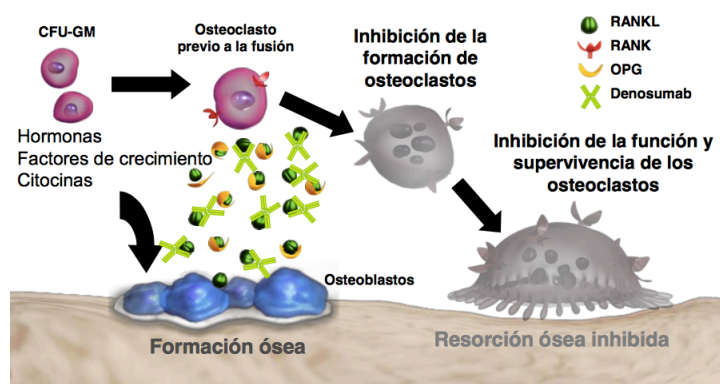


Figura 1.9. Inhibición del RANKL por le Denosumab.

1.2.2 ESTRUCTURA QUÍMICA:

El denosumab, es un anticuerpo monoclonal cien por cien humano que está formado por (Figura1.10):

1. **Dos cadenas pesadas** simétricas, compuesta cada una por 448 aminoácidos y 4 puentes disulfuro intracatenarios. Estas cadenas a su vez están ligadas a sendos restos de glucano en la posición de Asn-298 (asparagina).
2. **Dos cadenas ligeras** simétricas (de la subclase kappa) que por su parte, contienen 215 aminoácidos y dos puentes disulfuro cada una.

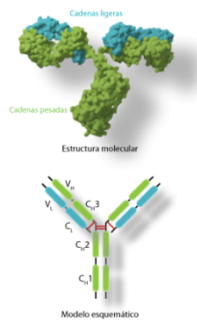


Figura. 1.10 Estructura del denosumab.

1.2.3 MECANISMO DE ACCIÓN:

La acción del denosumab radica en la inhibición de la maduración y supervivencia de los osteoclastos y con ello de la inhibición de su actividad osteoclástica, es decir, de la resorción ósea, pero para entender su mecanismo de acción tenemos que comprender como se producen los procesos que este anticuerpo monoclonal humano bloquea.

Los osteoclastos son macrófagos polinucleados derivados de los monocitos. La osteoclastogénesis precisa de un contacto estrecho entre la membrana basal del tejido óseo (estroma) y los osteoclastos inmaduros. Se infiere de ello que algunas moléculas producidas por el estroma estimulan este proceso. De estas moléculas, se han descifrado dos, ambas relacionadas con el Factor de Necrosis Tumoral (TNF).

Estos dos factores son: RANKL y CSF-1 (*Receptor Activator Nuclear κ B Ligand* (RANKL); y *Colony-Stimulating Factor-1* (CSF-1), ambos factores son necesarios, y parece ser que suficientes, para que se desencadene la osteoclastogénesis. La interacción ligando-receptor (RANKL \leftrightarrow RANK) modifica la conformación del receptor (RANK) y mediante una cascada de interacciones moleculares, la señal llega a los núcleos donde tiene lugar la expresión (transcripción y traducción) de genes como la TRAP (Fosfatasa alcalina resistente al tartrato), CATK (Catepsina-K), Receptor para la calcitonina, e Integrina β_3 , que hace factible la síntesis de determinadas citoquinas, necesarias para la maduración de los osteoclastos. Tras su maduración otros genes codificarán la formación de unas enzimas que serán liberadas a la vacuola (*Howship lacunae*) formada entre el osteoclasto y la membrana basal del hueso y estas enzimas destruyen la superficie ósea a una escala microscópica. Los productos de degradación (fragmentos de colágeno y sales solubles de calcio y fosfato) son procesados en el interior del osteoclasto, liberándose a la circulación³²⁻³⁵ (Figura 1.11). Su determinación en orina es un parámetro de la actividad osteoclástica.

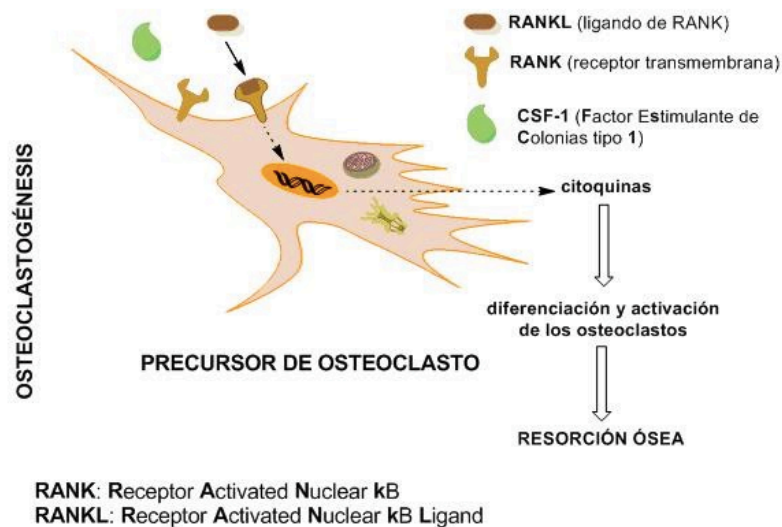


Figura 1.11 Mecanismo de acción del RANKL.

Así pues, el RANKL, interaccionando con su receptor (RANK), desencadena la maduración (diferenciación y activación) de los osteoclastos. Esta activación osteoclástica es dosis-dependiente.

La supervivencia de los osteoclastos maduros y su participación en sucesivas rondas de resorción está regulada por hormonas y citoquinas. Tanto RANKL como otra citoquina, IL1 (interleukina-1) incrementan el tiempo de supervivencia de los osteoclastos aumentando el proceso de resorción ósea.

RANKL es expresado en múltiples células, principalmente osteoclásticas, aunque también en linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos sinoviales y algunas células tumorales.

Este anticuerpo monoclonal, actúa uniéndose al RANKL impidiendo que se ligue a su receptor en la membrana de los osteoclastos inmaduros (proceso de maduración y activación) o en los maduros (alargamiento de su vida media) y con ello impide que el osteoclasto realice su función (Figura 1.12).

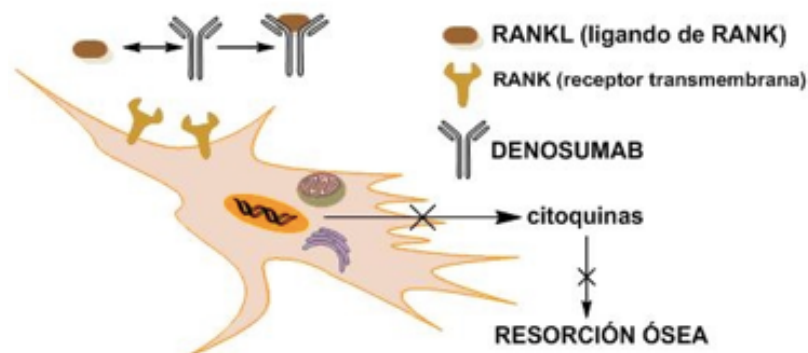


Figura 1.12 Mecanismo de acción del Denosumab con el RANKL.

1.2.4 FARMACOCINÉTICA:

Denosumab fue el primer agente biológico aprobado para el tratamiento de la osteoporosis y posteriormente para el tratamiento de las metástasis óseas de tumores sólidos. Como sabemos se une con gran afinidad y especificidad al RANKL humano, mimetiza la acción de la OPG y reduce la resorción ósea³⁶.

Denosumab tiene una biodisponibilidad del entorno al 78% y su farmacocinética es no lineal, similar a otros anticuerpos monoclonales humanos. Tras la administración subcutánea (SC) en el muslo, abdomen o la parte posterior del brazo^{36,37}, el fármaco se absorbe por vía linfática para llegar al torrente sanguíneo.

A lo largo de su vida dentro del cuerpo humano presenta tres fases³⁸:

- a. Una fase de absorción prolongada, con una concentración sérica máxima ($C_{MÁX}$) entre los días 5-21 según la dosis utilizada
- b. Fase de eliminación lenta: con una vida media prolongada de hasta 32 días, tomando como punto de partida la $C_{MÁX}$.
- c. Fase de eliminación rápida cuando la concentración es inferior a los 1000ng/ml

El aclaramiento se produce a través el sistema retículo endotelial, debido al tamaño molecular del fármaco, que prácticamente no filtra a través de los glomérulos renales, salvo en caso de proteinuria. La eliminación se lleva a cabo principalmente por catabolismo tisular.

La administración SC del denosumab produce una reducción rápida (entre 12 y 72h) y dosis dependiente de la función osteoclástica. Esa reducción se mantiene durante meses como pone de manifiesto la supresión de los marcadores de resorción observados en múltiples estudios³⁹⁻⁴¹.

La dosis y frecuencia de administración del fármaco dependerá del uso que se haga del mismo ya que para pacientes con osteoporosis o en pacientes con supresión hormonal con cáncer de próstata la dosis será de unos 60 mg cada 6 meses⁴¹ mientras que en pacientes con metástasis óseas por tumores sólidos o en adultos y adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes no resecable la dosis será de 120 mg pero su frecuencia variará dependiendo de cada caso.

Junto a las inyecciones del denosumab, debe añadirse a la dieta un suplemento de calcio y/o vitamina D si su ingesta diaria o la exposición al sol no fueran adecuadas^{42,43}. El aporte de calcio y vitamina D (dieta + suplementos) debe estar asegurado para llegar a 1.200 mg de calcio elemento y 800 UI de vitamina D3 en personas con exposición normal al sol para evitar problemas adversos como la hipocalcemia.

La prolongada duración de la acción de Denosumab es consecuencia de dos aspectos: de un lado, su prolongada vida media ($T_{1/2} \cong 32$ días), pero también de su efecto inhibitor a largo plazo del reclutamiento y activación de los macrófagos polinucleados precursores de los osteoclastos.

1.2.5 INDICACIONES DEL DENOSUMAB:

Tras cinco años del inicio de la utilización del denosumab en España, su empleo clínico se ha consolidado especialmente entre los pacientes con osteoporosis³¹.

Las indicaciones para la administración de este medicamento se pueden esquematizar de la siguiente manera:

1. Osteoporosis.
2. Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.
3. Prevención de eventos patológicos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.
4. Tratamiento de adultos y adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable.

1. Osteoporosis:

Como ya hemos explicado en el apartado anterior de las indicaciones de los bisfosfonatos, la osteoporosis es una enfermedad que afecta cada vez a más personas y un problema primordial de salud pública en los países desarrollados. El tratamiento de elección para estos pacientes eran los bisfosfonatos pero desde hace más de 8 años (5 años en España) el uso del denosumab está consiguiendo una mayor presencia en el mercado. Las dos razones que inicialmente se invocaron para este cambio, tenían que ver con la pérdida de adhesión al tratamiento reconocida en los bisfosfonatos secundaria a su administración oral cada semana. De otra parte la negativa publicidad derivada de la asociación entre bisfosfonatos y osteonecrosis de los maxilares impulsó a la industria farmacéutica a la búsqueda de un nuevo producto que no llevara asociada esta complicación³¹.

2. Pérdida ósea por supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata (sin metástasis):

La osteoporosis es una complicación de la terapia de privación de andrógenos (ADT) en hombres con carcinoma de próstata. La mejor defensa contra la osteoporosis en el cáncer de próstata es identificar a los pacientes con alto riesgo de fractura durante la primera visita clínica, seleccionar un agente eficaz que combata con la osteoporosis y aconsejar al paciente que cambie su estilo de vida y dieta para prevenir la pérdida ósea. El denosumab, que como ya sabemos inhibe el ligando RANK (RANKL) evita la formación, la actividad y la supervivencia de los osteoclastos y, por lo tanto, mejora la densidad ósea de estos enfermos con una osteoporosis provocada por la supresión hormonal del cáncer de próstata. La dosis recomendada para estos pacientes serán 60 mg de denosumab en inyecciones subcutáneas cada 6 meses y suplementos de calcio y vitamina D⁴⁴.

3. Metástasis óseas:

El hueso es un sitio común de metástasis para muchos cánceres incluyendo cáncer de mama, próstata, tiroides, pulmón y melanoma. La enfermedad metastásica esquelética es una de las causas más importantes de morbilidad en los pacientes con cáncer en estadios avanzados y se ha asociado

con un aumento en el dolor (relacionado con el cáncer), hipercalcemia, fracturas y compresión de la médula espinal. Denosumab reduce el riesgo de desarrollar eventos perjudiciales relacionados con el esqueleto (SRE) en pacientes con metástasis ósea de cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas y otros tumores sólidos. La pauta de tratamiento para estos pacientes sería de una dosis recomendada de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte posterior del brazo^{45,46,47}.

4 Tumor óseo de células gigantes:

El tumor óseo de células gigantes (GCTB, en inglés) es un tumor óseo primario que se caracteriza por ser benigno, localizado, agresivo y osteolítico^{48,49}. Sin tratamiento, puede crecer de forma no controlada, generando una destrucción ósea de la región afectada y la invasión en los tejidos blandos circundantes⁴⁸. Los pacientes con GCTB generalmente presentan limitaciones funcionales, hinchazón en el sitio afectado y dolor. GCTB tiene una prevalencia de aproximadamente del 3% al 6% de todos los tumores óseos primarios analizados por biopsia en países occidentales, pero en países asiáticos representa hasta un 20% del total^{48,50,51}. Afecta principalmente a adultos de 20 a 50 años de edad, con una mayor prevalencia en las mujeres que sobre los hombres^{48,50}. La mayoría de las lesiones por GCTB son solitarias y ocurren en la región distal del fémur, la parte proximal de la tibia o la parte distal del radio^{49,50,52,53}.

El manejo quirúrgico para la GCTB es el curetage intralesional con o sin tratamiento sistémico pero, la resección en bloque es una opción de tratamiento aceptable para los huesos que se consideran prescindibles, como la parte proximal del peroné^{48,49}. Las lesiones también pueden considerarse irresecables, cuando la tasa de morbilidad y mortalidad prevista para tal procedimiento representaría un riesgo injustificable^{48,49}. Típicamente, las lesiones no resecables son las relacionadas con el esqueleto axial como el sacro y la columna vertebral.

GCTB presenta 3 tipos principales de células: células estromales mesenquimales en forma de huso, monocitos mononucleares y células gigantes multinucleadas similares a osteoclastos, que forman parte del linaje de monocitos y macrófagos^{48,54,55}. Las células estromales en forma de huso son el principal componente neoplásico del tumor y expresan altos niveles del activador del receptor del ligando nuclear factor- κ B (RANKL), mientras que las células gigantes sobreexpresan el receptor RANK. La interacción RANK y RANKL es la causa dominante de la osteoclastogénesis robusta y reabsorción ósea extensa observada en GCTB^{48,51,54,56} y de ahí el papel del Denosumab en el tratamiento de esta patología en pacientes que estén confirmados por radiografía, en los que se observe una recurrencia o que se considere no resecable (la resección se asociaría con morbilidad sustancial: daño nervioso, compromiso articular grave y/o mortalidad) cuya posología será de una dosis estándar de 120 mg de denosumab por vía subcutánea cada 4 semanas con posibles dosis adicionales en los días 8 y 15 durante el primer mes de tratamiento (Figura 1.13).



Figura 1.13. Radiografías anteroposteriores y laterales de una paciente de 29 años con GCTB de la región distal del radio: antes y después del tratamiento con denosumab durante 6 meses.

1.2.6 EFECTOS ADVERSOS DEL DENOSUMAB

Los siguientes efectos secundarios son comunes (incidencia mayor del 30%) en los pacientes que reciben tratamiento con Denosumab (*Prolia*®, *Xgeva*®) ^{42,46,57-59}:

- Fatiga
- Debilidad muscular
- Disminución de los niveles de fósforo en la sangre (hipofosfatemia)
- Náuseas

Los siguientes efectos secundarios son menos frecuentes en los pacientes que reciben *Prolia*®, *Xgeva*® (incidencia entre 10% y 29%):

1. Diarrea
2. Disnea
3. Hipocalcemia
4. Tos
5. Dolor en las articulaciones
6. Cefalea
7. Dolor en las extremidades
8. Dolor de espalda
9. Eccema (un trastorno de la piel que puede incluir cualquier de los siguientes síntomas: enrojecimiento, inflamación de la piel, prurito y resequead, aparición de costras, ampollas o hemorragias)
10. Erupción cutánea

Complicaciones infrecuentes pero graves del tratamiento con Denosumab (*Prolia*®, *Xgeva*®):

Se han descrito **osteonecrosis química de los maxilares** en pacientes con cáncer que reciben regímenes de tratamiento con agentes modificadores del hueso. Muchos de los casos informados se asociaron con procedimientos dentales como la extracción de un diente. Debe considerarse la realización de un examen dental antes del tratamiento con *Prolia*®, *Xgeva*®, en particular en los

pacientes con factores de riesgo adicionales (es decir cáncer, quimioterapia, corticosteroides, higiene bucal insuficiente) y evitarse los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento.

1.3 OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR MEDICAMENTOS:

1.3.1 CONCEPTO:

Según la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), la osteonecrosis maxilar por medicamentos (MRONJ) es diagnosticada en pacientes con una historia de tratamiento actual o anterior con agentes antiresortivos o antiangiogénicos, hueso necrótico expuesto o no expuesto con una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial o cervicofacial que persiste por más de 8 semanas y que no presenta antecedentes previos de radioterapia en la región maxilofacial⁶⁰. Esta definición fue la última acuñada por la AAOMS en el 2014 cuando se acordó por consenso que las osteonecrosis en los maxilares no solo estaban producidas por los bisfosfonatos, sino que existían otros medicamentos que podrían desencadenar esta patología de los maxilares como por ejemplo los anticuerpos monoclonales (como el denosumab).

Si miramos hacia atrás y observamos la evolución de la historia de las osteonecrosis de los maxilares tenemos que remontarnos a más de 100 años, ya que esta complicación guarda mucho parecido con otra diagnosticada en el XIX, conocida como “Phossy Jaw”(mandíbula fosfatada)^{61,62,63,64} (Figura 1.14). Esta enfermedad ocupacional fue diagnosticada en mineros del fósforo y en los empleados de las fábricas de cerillas (fósforo blanco) de los Estados Unidos y de Europa, los cuales desarrollaban exposiciones óseas orales de largo tiempo de evolución. Al parecer, la exposición prolongada a un medio con partículas de fosfato provocaría el acúmulo de éstas en el hueso y el desarrollo de un cuadro similar al generado por los antiresortivos y los antiangiogénicos. Durante el siglo XIX un 25% de los pacientes que sufrieron esta patología fallecieron por su causa.



JOHN WERNER

A typical case of phosphorus poisoning

Figura 1.14. Pacientes del s.XIX con mandíbula fosfatada ⁴.

A finales del siglo XX se empezaron a comercializar una serie de medicamentos antiresortivos, los bisfosfonatos, para el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo mineral y con ellos, se documentó el primer caso de osteonecrosis por bisfosfonatos (BRONJ) en un paciente oncológico registrado por la Agencia Farmacológica Estadounidense en el 2002⁶⁵. Por otra parte, la comunidad científica empezó a hacerse eco de estos sucesos, apareciendo la primera publicación sobre estos hallazgos en los maxilares en el 2003 llevada a cabo por Marx et al^{38,97-99} y desde entonces, hasta la actualidad se ha producido un aumento del número de casos diagnosticados y de estudios realizados sobre esta patología^{60,66,67}.

A partir de la segunda década del siglo XXI aparecieron otros medicamentos que buscaban tratar las mismas patologías que los bisfosfonatos, sin producir durante su uso estos efectos adversos. Estos fármacos son los conocidos como los nuevos antiresortivos entre los que encontramos al denosumab, del cual se afirmaba inicialmente que no generaba ONJ al ser utilizado en pacientes³², pero pocos años después se demostró en múltiples publicaciones^{68,69} la presencia de ONJ asociada a la administración de fármaco. Por ello las ONJs ya no podrían ser etiquetadas como un efecto adverso asociado únicamente a pacientes subsidiarios de tratamiento con bisfosfonatos, ya que existían otros medicamentos capaces de generar esa patología.

Por consiguiente en la reunión de expertos de la Sociedad dental Americana (ADA)⁷⁰ en 2011 y más tarde en el 2014 la AAOMS⁶⁰ cambiaron el nombre y la definición de esta patología de *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)* a *Antiresorptive drug related osteonecrosis of the jaw (ARONJ)* y posteriormente a *Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)*⁶⁰ demostrando así que no solo los bisfosfonatos eran capaces de generar una ONJ⁷⁰.

1.3.2 ETIOPATOGENIA:

La ONJ es una entidad suficientemente relacionada con la radioterapia de los pacientes oncológicos de cabeza y cuello. Sin embargo, en estos casos la causalidad está demostrada y se manifiesta como una complicación por la isquemia tisular inducida por la radioterapia⁷¹.

En el caso de las MRONJ la etiología no está totalmente esclarecida pero la mayor parte de la literatura a este respecto, sostiene que la relación entre la osteonecrosis y el empleo de determinados medicamentos se debe principalmente a:

1. *Supresión del recambio óseo.*

La principal función de estos antiresortivos es la supresión de la actividad osteoclástica. Sin embargo, y debido a la importante interrelación entre el osteoclasto y el osteoblasto⁷², la inhibición del primero condiciona la inactividad del segundo. Esto se traduce en la pérdida del remodelado óseo y postula la teoría del hueso hipodinámico. Cuando los osteoclastos están bajo la acción de los antiresortivos, el metabolismo óseo habitual no es capaz de realizar sus funciones habituales, incluyendo la reparación de pequeñas microfracturas⁷³⁻⁷⁴ que se producen como consecuencia de

sobrecargas mecánicas o las lesiones traumáticas que puedan producirse (traumatismos o cirugías dentoalveolares), desembocando en necrosis y ulceración con exposición ósea⁷⁵.

2. Propiedades antiangiogénicas.

La angiogénesis es un proceso relacionado con el crecimiento, migración y diferenciación de células endoteliales para la formación de nuevos vasos sanguíneos, y para ello se requiere de varias señalizaciones moleculares como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)⁷⁶⁻⁷⁹. El desarrollo de este suceso es muy importante para el crecimiento y diseminación de células metastásicas de los tumores sólidos. Los bisfosfonatos, nuevos antiresortivos como los anticuerpos monoclonales que inhiben el VEGF y los antiangiogénicos (inhibidores de la tirosin kinasa, *TKIs*) son medicamentos que por su actividad antiangiogénica, facilitarían la aparición de las úlceras y la subsecuente exposición ósea⁸⁰⁻⁸². Su toxicidad directa sobre las células endoteliales⁸³ y la disminución del aporte sanguíneo a la mucosa afectada y del hueso desencadenarían la osteonecrosis. Varios estudios in vitro y con pacientes con patología oncológica a tratamiento con ácido zoledrónico apoyaron esta teoría observándose un descenso de los niveles de VEGF en estos pacientes⁸⁴⁻⁸⁶.

3. Alteraciones en el pH:

En el año 2010, Otto et al.⁸⁷ publicaron una teoría en la que el descenso del pH que se produce en el contexto de una cirugía dentoalveolar o de una infección oral, liberaría el medicamento depositado en el hueso e incrementaría mucho su concentración local. Esta alta concentración de bisfosfonatos realizaría una inhibición excesiva de los osteoclastos, alteraría la respuesta inmune frente a patógenos habituales, sería tóxica para los tejidos blandos adyacentes y, finalmente, induciría una isquemia tisular que facilitarían la aparición de úlceras y la exposición ósea.

4. Otras hipótesis:

1. Toxicidad directa sobre los tejidos blandos.

Otros autores postulan que la osteonecrosis no se inicia en el hueso, si no que debido a las propiedades tóxicas que los BFS tienen sobre los tejidos blandos, inicialmente se produciría una úlcera oral y a continuación el hueso subyacente se expondría^{80,88-91}. Esta teoría se podría solo relacionar con los BFS ya que no se puede asociar con los nuevos antiresortivos como el denosumab.

2. Alteraciones del sistema inmune.

La cavidad oral está colonizada por numerosas bacterias que constituyen una flora muy variada. De entre todas ellas destacan las de *Actinomyces*⁹²⁻⁹⁵, especialmente *Actinomyces israelii*, que permite la perduración del resto de microflora formando un *biofilm*⁹⁶ sobre la superficie de la mucosa, el diente y el hueso.

Por otro lado, se postula que los bisfosfonatos podrían disminuir la respuesta inmune contra las infecciones producidas por ciertos gérmenes habituales como los *Actinomyces*^{10,122}. Si bien no está

claro si este microorganismo está relacionado con el desarrollo de las osteonecrosis, se postula que su presencia unida al deterioro inmunológico producido por la enfermedad de base o por los propios antiresortivos, podría justificar el desarrollo de las ONJ.

1.3.3 CLÍNICA Y ESTADIOS:

La osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos presenta una serie de manifestaciones muy características que la hacen fácilmente reconocible por la clínica, siendo las pruebas complementarias una ayuda, pero no indispensables para el diagnóstico inicial^{4,33,92}. En la actualidad, los criterios para aceptar la presencia de MRONJ es como ya hemos mencionado antes el establecido por la AAOMS en el 2014⁶⁰

Esta complicación inducida por fármacos puede presentar signos y síntomas muy variados^{4,66,97}, incluyendo:

- **Dolor:** Progresivo y mantenido, y en ocasiones de difícil control con analgésicos. En situaciones iniciales el paciente puede estar asintomático. Además, puede presentar diferentes localizaciones en territorios anexos a los maxilares entre las que encontramos:

1. Dolor sordo y mantenido en el cuerpo mandibular, sin justificación dental y que puede irradiar hacia la articulación témporo-mandibular.
2. Dolor en el seno maxilar, con o sin sinusitis maxilar asociada.

-**Odontalgias:** no justificadas por patología dental.

- **Supuración:** a través de fístulas.

-**Exposición de hueso maxilar o mandibular necrótico:** a través de una solución de continuidad de la mucosa. La exposición ósea suele tener un tamaño entre 0,5-2cm., con la posibilidad de que existan varias áreas en un mismo paciente⁴. Con el paso del tiempo, estas lesiones pueden aumentar de tamaño, especialmente si los bisfosfonatos recibidos eran intravenosos, pudiendo evolucionar hacia fistulizaciones en la piel, comunicaciones orosinusales e incluso originar fracturas mandibulares¹²⁶. La localización más frecuente es la mandíbula, y dentro de esta, en la región molar, especialmente en la cara lingual.

-**Alteraciones de la sensibilidad** de algunas de las ramas del nervio trigémino (segunda y tercera rama).

-**Movilidad dental y pérdida espontánea de dientes** que no se justifican por causas periodontales.

Con la finalidad de estratificar la gravedad de la afectación y el pronóstico de estos pacientes, numerosas sociedades científicas han propuesto varias clasificaciones, siendo la más aceptada la primigenia y clásica de Ruggiero del año 2006⁹⁸ que fue posteriormente ampliada en la reunión de la AAOMS del 2009⁹⁷ al incluir dos nuevos estadios (paciente en riesgo y Estadio 0) (Tabla 1.2 y Figura 1.15)

Estadio	Definición
Pacientes en Riesgo	Cualquier paciente que está recibiendo Bisfosfonatos Orales o Intravenosos.
Estadio 0	Paciente a tratamiento con Bisfosfonatos y que refiere algún signo, síntoma o presenta patología radiológica subclínica.
Estadio I	Exposición o no de hueso necrótico asintomática, sin signos clínicos de inflamación ni de infección.
Estadio II	Exposición o no de hueso necrótico sintomático, con dolor y signos clínicos de infección. (eritema, inflamación y/o supuración).
Estadio III	Exposición o no de hueso necrótico sintomático, con dolor y signos clínicos de infección y uno o varios de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Exposición de hueso necrótico que se extiende más allá de la cresta alveolar (alcanzando la basal o la rama ascendente mandibular, el seno maxilar o el cigoma) - Fractura patológica. - Fístula cutánea extraoral. - Comunicación oroantral u oronasal. - Osteolisis que alcanza la basal mandibular o el seno maxilar.

Tabla 1.2. Clasificación modificada de las MRONJ por la AAOMS⁶⁰.

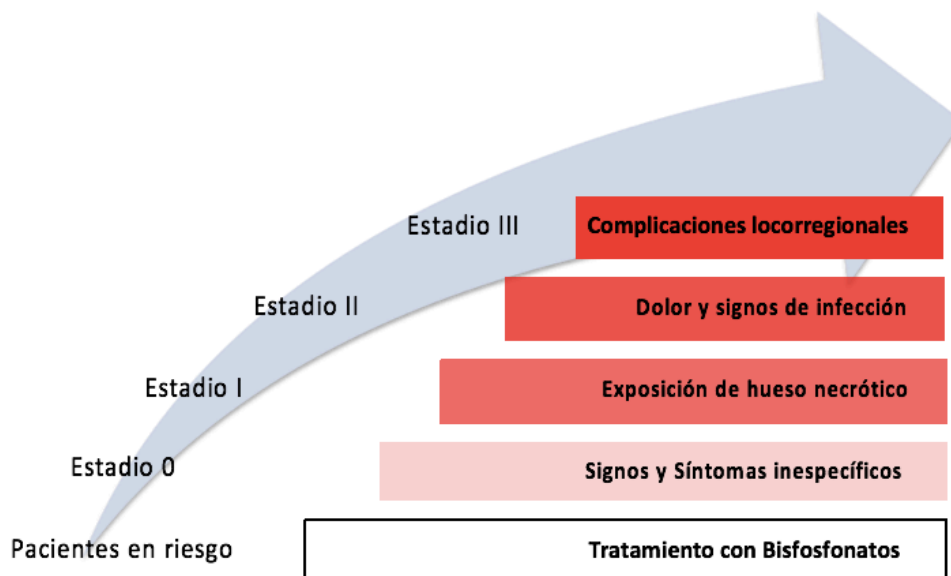


Figura 1.15. Esquema de la Clasificación modificada de las MRONJ por la AAOMS ⁴.

1.3.4 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

Estudio Histopatológico:

Es aconsejable tomar una biopsia si tenemos dudas diagnósticas de que la exposición ósea sea una metástasis ósea o un mieloma múltiple^{99,100}. El resultado más habitual en los estudios histopatológicos de la patología es el de osteomielitis crónica con zonas de secuestro y frecuente infección por Actinomyces^{92,101}.

Estudio microbiológico (Cultivo y Antibiograma):

Es recomendable realizar un estudio de los posibles gérmenes asociados, ya que estos pacientes suelen precisar de tratamientos antibióticos de larga duración y nos sirve para valorar la sensibilidad a los distintos antibióticos^{102,97}.

Estudios de imagen:

Aunque la ortopantomografía (OPT) puede no aportar información en estadios precoces de MRONJ, se debe realizar sistemáticamente a todo paciente (Figura 1.16 y 1.17).

Los principales signos radiológicos que podemos encontrar en las Ortopantomografías son :

- Esclerosis de la lámina dura.
- Ensanchamiento del ligamento periodontal.
- Osteolisis ósea con o sin presencia de un secuestro óseo.
- Osteoesclerosis.
- Retrasos en la cicatrización de los alveolos postexodoncia.



Figura 1.16. MRONJ del tercer cuadrante con la persistencia del alveolo postexodoncia, ensanchamiento del ligamento periodontal y esclerosis de la lámina dura ⁴.



Figura 1.17. MRONJ donde se evidencia la evolución de la osteolisis y la formación de un sequestro óseo en el tercer cuadrante (OPT 12 meses posterior de la figura 16) ⁴.

Si queremos más fiabilidad para valorar la extensión y la presencia de sequestratos en un paciente con MRONJ es recomendable la realización de una Tomografía Computerizada (TC), ya que nos permite:

1. Delimitar con mayor precisión la extensión de la lesión.
2. Identificar áreas de osteonecrosis no visibles en la OPT
3. Algunos autores sugieren que el TC podría identificar lesiones precursoras de MRONJ¹⁰³

Otras pruebas de imagen útiles, pero menos frecuentes, son la Resonancia Magnética (RM), más sensible para detectar osteomielitis en el tejido óseo que la radiología convencional, y las

Gammagrafías con Tecnecio⁹⁹ y el PET-CT, útiles para valorar zonas de hipercaptación en los maxilares compatibles con MRONJ.

1.3.5 FACTORES DE RIESGO PARA UNA MRONJ:

Los factores de riesgo que se relacionan con la presentación de una MRONJ pueden simplificarse de la siguiente manera⁶⁰:

1. Factores de riesgo relacionados con el medicamento.
2. Factores de riesgo locales.
3. Otros factores de riesgo (genéticos, demográficos, etc.)

1. Factores de riesgo relacionados con el medicamento:

Para explicar este apartado tenemos que aclarar que el riesgo va a depender de tres variables muy definidas:

1. Tipo de medicamento que esté tomando el paciente
2. Indicación médica del fármaco (patología oncológica o patologías no oncológicas como la osteoporosis)
3. Duración del tratamiento.

Los pacientes que presentan una patología oncológica son los que independientemente del tipo de medicamento que estén tomando tienen más riesgo de sufrir una MRONJ. La incidencia de MRONJ en paciente oncológico que están tomando BFS (IV) se encuentra en un rango de un 0,7 a 6,7%^{81-83,85}. Gran parte de los conocimientos asociados a este dato se desprende de estudios realizados en pacientes oncológicos que tomaban Ac. Zoledrónico (IV) y los comparaban con pacientes con placebo, observándose el desarrollo de esta patología en 100 casos por cada 10.000 pacientes. Por otra parte los pacientes expuestos al Denosumab (anticuerpo monoclonal) el riesgo de ONJ era mas bajo que el de los bisfosfonatos (IV)^{23,29,90} situándose en el rango de 0,7 a 1,9% , es decir, 70 a 90 casos por cada 10.000 pacientes^{81, 85} y finalmente los pacientes a tratamiento con antiangiogénicos el riesgo era considerablemente menor situándose en el 0,2% (20 casos por cada 10.000 pacientes)⁸⁶, pero este porcentaje aumentaba si se le asociaba un BF(IV) (Ac. Zoledrónico) hasta el 0,9%(90 casos por cada 10.000 pacientes).

Por otra parte los pacientes tratados con antiresortivos por una patología del metabolismo mineral óseo como la osteoporosis son los que más se observan en la clínica diaria de los dentistas y cirujanos maxilofaciales arrojando diferentes incidencias que los oncológicos. Por una parte en los pacientes subsidiarios de tratamiento con bisfosfonatos por vía oral encontramos una incidencia del 0,1% (10 casos por cada 10.000 pacientes)⁸⁷, aumentando al 0,21% si el paciente esta tomando el medicamento mas de 4 años(21 casos por cada 10.000 pacientes) , pero si el bisfosfonato es administrado por vía intravenosa o es otro tipo de antiresortivo como el denosumab la prevalencia se sitúa en el entorno del 0,017% (1.7 casos por cada 10.000 pacientes)⁸⁹ aunque en recientes estudios se ha observado que la incidencia del denosumab puede ser incluso mayor situándose en el 0,04% es decir, 4 casos por cada 10.000 pacientes¹⁰⁴.

En relación con el tiempo de exposición se observa como aumenta la incidencia de MRONJ a medida que el paciente es tratado con estos antiresortivos, indistintamente del tipo de medicamento, la vía de administración y la indicación médica, aunque la vía intravenosa, ya sea con BPS u otros antiresortivos tendrá una incidencia 100 veces mayor^{60,97,105}.

2. Factores de riesgo locales:

1. **Procedimientos invasivos y Cirugía Dentoalveolar.** Este tipo de procedimientos hacen referencia a las extracciones dentales y cirugías implantológicas, para las cuales, el riesgo de desarrollar una MRONJ en los pacientes que están siendo tratados con antiresortivos varía dependiendo de la vía de administración, ya que la vía oral el riesgo es un 0,5% frente al 1,6-14,8% de la vía intravenosa. Cualquier procedimiento de cirugía oral que implique un incremento del remodelado óseo de la cresta alveolar puede ser el factor desencadenante de una MRONJ⁹⁷.
2. **Accidentes anatómicos locales.** La literatura describe que las MRONJ son más frecuentes en la mandíbula que en el maxilar con una relación 2:1 y en los territorios que están cubiertos por una fina capa de mucosa^{98,107,14}
3. **Patología oral concomitante:** Los pacientes oncológicos que están recibiendo antiresortivos intravenosos y que presentan patologías orales inflamatorias activas (abscesos dentales o enfermedad periodontal) tienen un riesgo 7 veces mayor de desarrollar MRONJ¹⁰⁷.
4. **Factores Protéticos.** Para varios autores como Kyrgidis et al.¹⁰⁸ el uso de dentaduras removibles es el principal factor de riesgo para el desarrollo de MRONJ. Además, se ha demostrado que la frecuencia de MRONJ en pacientes oncológicos es el doble en pacientes portadores de prótesis dentales removibles¹⁰⁸, y que las MRONJ que se desarrollan en estos pacientes se desarrollan antes (menor número de dosis) y con una peor evolución. El trauma que las prótesis completas y parciales removibles ejercen sobre la mucosa oral, especialmente en los territorios mandibulares posteriores es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la MRONJ¹⁰⁹, por ello, se recomiendan revisiones y ajustes periódicos de las mismas⁹⁷.
5. **Higiene Oral:** Un bajo estatus de higiene oral afecta al desarrollo y pronóstico de las MRONJ tanto en pacientes en portadores de prótesis dentales convencionales¹⁰⁹ como en pacientes con prótesis implantosoportadas.

2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Desde el año 2003 hasta diciembre del 2017 el número de trabajos que pretenden ahondar sobre el conocimiento de las osteonecrosis químicas de los maxilares se ha incrementado notablemente, tanto en revistas del área “*dentistry*” como en las vinculadas con diferentes especialidades de la medicina.

Utilizando la base de datos *Pubmed* con la búsqueda “*bisphosphonates and osteonecrosis*” desde enero del año 2003 a diciembre del año 2017 podemos encontrar 2452 citas. En el año 2003 se publicaron sólo 9 trabajos, pero en el 2009 este número se elevó a 242 artículos (Figura 2.1).

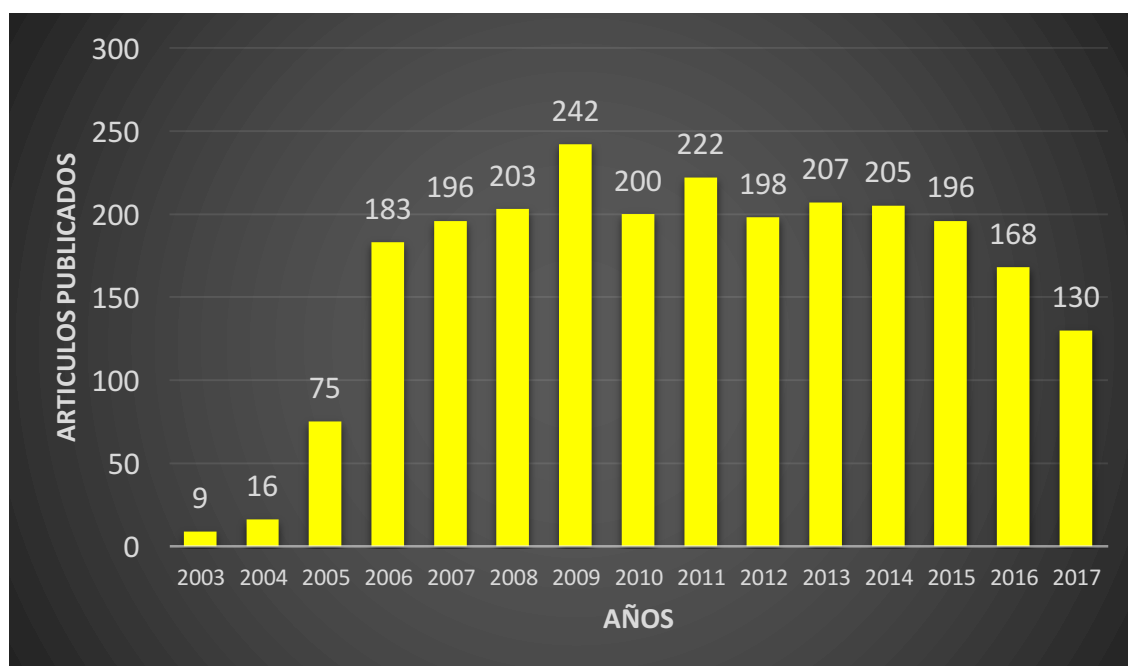


Figura 2.1. Serie histórica de artículos publicados sobre “*bisphosphonates and osteonecrosis*”.

Esta impresionante fuente bibliográfica, pone de relieve el interés suscitado por esta patología, así como la continua necesidad de profundizar sobre la misma.

Sin embargo, importantes aspectos epidemiológicos sobre las osteonecrosis química han sido analizados muy superficialmente. Uno de estos apartados afecta al conocimiento que los enfermos que reciben un antiresortivo tienen sobre los efectos adversos y la duración apropiada de su tratamiento. En este sentido Migliorati et al ¹¹⁰ publicaron en el año 2010 los resultados de una encuesta sobre 73 pacientes que evidenciaba dos importantes datos: el 80% de los enfermos desconocen con exactitud el tiempo que llevan tomando el medicamento y el 82% de los mismos no tenía ninguna información sobre las complicaciones inherentes al empleo de esta medicación.

Obviamente no sería justo responsabilizar de esta desinformación a los pacientes; tanto los médicos prescriptores como los dentistas deben asumir su importante papel en la prevención y el manejo de las osteonecrosis.

Con relación a los diferentes especialistas médicos, Kim et al ¹¹¹ publicaron en el año 2016 un interesante trabajo sobre el conocimientos que diferentes especialistas o residentes (médicos de familia, traumatólogos, reumatólogos, oncólogos y endocrinos) tienen sobre cinco cuestiones básicas sobre los bisfosfonatos. Sorprendentemente, solo el 8,9% de los 192 encuestados contenían respuestas correctas en los cinco *ítems* del estudio. Resulta aún más alarmante que el 20,9% de los cuestionarios obtenían una evaluación de 0 puntos. No se reconocieron diferencias en los conocimientos dependientes de la especialidad, pero si en función de los años de especialización (>10 años de ejercicio de su profesión mayor número de aciertos). En general los médicos de familia y traumatólogos mostraron una menor tendencia para recomendar la valoración dental a los pacientes que prescriben bisfosfonatos frente a oncólogos y endocrinos. En este estudio, hasta un 21,9% de los médicos que indicaban la administración de bisfosfonatos desconocían la existencia de osteonecrosis relacionadas con su uso.

Respecto a los dentistas, un trabajo reciente de Vinitzky-Brener et al¹¹² en México recoge que a pesar de que el 40,5% de los dentistas entrevistados refieren conocer el concepto BRONJ, el 99,3% de ellos carecían de los conocimientos apropiados para su diagnóstico y manejo clínico.

En resumen estamos ante una patología que, a pesar de su importante pujanza bibliográfica, presenta una seria limitación por el desconocimiento que sus principales protagonistas (enfermos, médicos prescriptores y dentistas) manifiestan.

Esta situación de partida justifica la puesta en marcha del presente trabajo de Tesis doctoral, centrado específicamente sobre la formación pre y postgraduada en osteonecrosis química de los maxilares en el ámbito odontológico del Principado de Asturias.

3.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Tal y como se analiza en el estado actual de la cuestión, la osteonecrosis química de los maxilares constituye una severa complicación, sobre la cual el nivel de conocimientos que parecen tener los enfermos que reciben el medicamento, los médicos que lo prescriben y los dentistas que pueden prevenir su presentación es pobre.

En nuestro Principado se han publicado, por el equipo investigador del presente estudio vinculado con la Universidad de Oviedo, diferentes trabajos^{4,65,100} sobre las MRONJs. Esta labor investigadora, nos hacía presuponer que el nivel de conocimientos por parte de los estudiantes de la Clínica Universitaria de Odontología (CLUO) y de los dentistas de la región era alto. Sin embargo no habíamos realizado estudios que confirmaran esta suposición.

Por ello los **objetivos generales** del presente trabajo pueden sinoptizarse en dos:

1. Obtener información sobre los conocimientos, fuentes de los mismos y capacidad de resolución de supuestos clínicos que sobre las MRONJs tienen, de una parte, los alumnos de odontología de la CLUO y de otra, los dentistas colegiados en el ilustre Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de Asturias.
2. Evaluar la influencia que los cambios en los contenidos docentes específicos sobre MRONJ pudiera ejercer sobre estos conocimientos y habilidades clínicas en los alumnos de odontología de la CLUO.

Para el desarrollo de estos objetivos se ha subdividido el trabajo en tres bloques, con los que cronológicamente se esperaba poder dar respuesta a las cuestiones planteadas. A saber:

1. SUBESTUDIO 1:

-Pregunta de investigación:

¿Cuál es el nivel de conocimiento sobre bisfosfonatos y otros antiresortivos de los alumnos de la Clínica Universitaria de Odontología (CLUO) de la Universidad de Oviedo, en relación con las osteonecrosis de los maxilares?.

-Hipótesis:

El nivel de conocimiento sobre los bisfosfonatos, otros antiresortivos y osteonecrosis de los maxilares en los alumnos de la CLUO es alto.

-Objetivo principal:

Evaluar el conocimiento de los alumnos de Odontología de la Clínica Universitaria de Odontología de Oviedo sobre los principales antiresortivos y sus complicaciones.

-Objetivo secundario:

Identificar las fuentes del conocimiento y el grado de resolución de casos clínicos por parte de los alumnos de Odontología de la Universidad de Oviedo sobre la osteonecrosis de los maxilares por antiresortivos.

2. SUBESTUDIO 2:

-Pregunta investigación:

¿La introducción de mejoras docentes en la formación sobre MRONJ se acompañará de un mejor conocimiento sobre el tema en los alumnos de la CLUO de la Universidad de Oviedo?.

-Hipótesis:

Un incremento en los contenidos docentes sobre MRONJ se acompaña de una mejoría en la evaluación objetiva de su conocimiento en los alumnos de odontología de la CLUO.

-Objetivo principal:

Cuantificar la diferencia en la resolución de supuestos prácticos sobre MRONJ entre dos grupos de alumnos, evaluando su posible dependencia de la variable: “incremento en los contenidos docentes”.

-Objetivo secundario:

Identificar posibles diferencias en el conocimiento y manejo de las guías clínicas sobre MRONJ entre los encuestados, en función de los cambios docentes introducidos.

3. SUBESTUDIO 3:

-Pregunta de investigación:

¿Existirán diferencias en el conocimiento y manejo clínico de las MRONJs entre los alumnos de la CLUO de la Universidad de Oviedo (5º año del Grado) y los dentistas en ejercicio, público o privado, de nuestra Comunidad Autónoma?.

-Hipótesis:

Los profesionales en ejercicio tienen un mayor conocimiento sobre el tema que los alumnos de la CLUO de la Universidad de Oviedo.

-Objetivo principal:

Cuantificar posibles diferencias en la resolución de supuestos prácticos sobre MRONJ entre los dentistas colegiados en el Principado de Asturias y los alumnos de 5º curso del Grado de Odontología de la CLUO.

-Objetivo secundario:

Evaluar posibles diferencias en los conocimientos y habilidades sobre las MRONJ entre los dentistas en ejercicio del Principado de Asturias, en función de su actividad (pública o privada), área de especialización o años de ejercicio.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal a través de una encuesta (anónima) que tomó como modelo la propuesta por Alhussain et al.¹¹².

Estos autores elaboraron en 2015 un modelo de encuesta dirigida exclusivamente para dentistas en ejercicio y que incluía cuatro dominios:

Dominio 1: Práctica clínica y conocimientos básicos.

Dominio 2: Supuestos prácticos.

Dominio 3: Datos demográficos

Dominio 4: Adquisición de conocimientos.

La validación y el ajuste de esta encuesta, se llevó a cabo por 15 especialistas y dentistas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Toronto. El objetivo de esta validación fue evaluar la claridad de las preguntas, el tiempo necesario para su respuesta y nivel de comprensión, y la validez aparente y factibilidad del ulterior análisis de los datos.

4.2 Nuestra encuesta instrumental

En nuestra encuesta se mantuvieron los mismos cuatro bloques principales del trabajo de Alhussain et al.¹¹² pero simplificando los contenidos de cada uno de ellos, o incorporando nuevas cuestiones (Figura 4.1).

En el bloque demográfico, se incluyó para los dentistas en ejercicio la información concerniente no sólo a su área de especialización, sino también al centro (público o privado) donde desarrollaban su vida laboral.

El bloque de adquisición de conocimientos incluía solo dos preguntas. El tercer bloque, grado de conocimiento incluyó 8 ítems. Lo más significativo de este apartado, por su novedad, eran los interrogantes que afectaban al conocimiento y aplicación de diferentes guías clínicas (nacionales o internacionales) sobre el diagnóstico y el manejo de las MRONJs. Otra importante diferencia con el estudio de Alhussain era la incorporación de cuestiones relativas a otros antiresortivos, distintos de los bisfosfonatos como el denosumab y el sunitinib.

Finalmente en relación con el último bloque, capacidad de resolución de supuestos clínicos, se incluyeron preguntas sobre cuatro temas: supuestos clínicos relacionados con la exodoncia, cirugía implantológica, el tratamiento periodontal (fase básica) y el tratamiento de los conductos radiculares en pacientes de riesgo de MRONJ. Lo más novedoso de este apartado es que cada uno de los *ítems* tenía cuatro posibles respuestas. El encuestado que fuera capaz de responder acertadamente a todas las cuestiones clínicas planteadas obtendría una puntuación de 12. Con esta metodología podríamos disponer de una cuantificación (nota) que nos permitiría realizar comparaciones entre los diferentes grupos de participantes en el estudio (Figura 4.2).

La validación de la encuesta se realizó por cinco especialistas: tres cirujanos orales y maxilofaciales (dos de ellos del Hospital Universitario Central de Asturias HUCA y uno del Ospedale Civile dello Spirito Santo di Pescara, Italia), un especialista en medicina oral de la Universidad de Oviedo y un especialista en metabolismo óseo y mineral del Hospital Universitario Central de Asturias. La consideración correcta/incorrecta de las soluciones se realizó por consenso entre tres expertos, que tomaron como modelo la guía clínica establecida por la AAOMS en el año 2009⁹⁷.

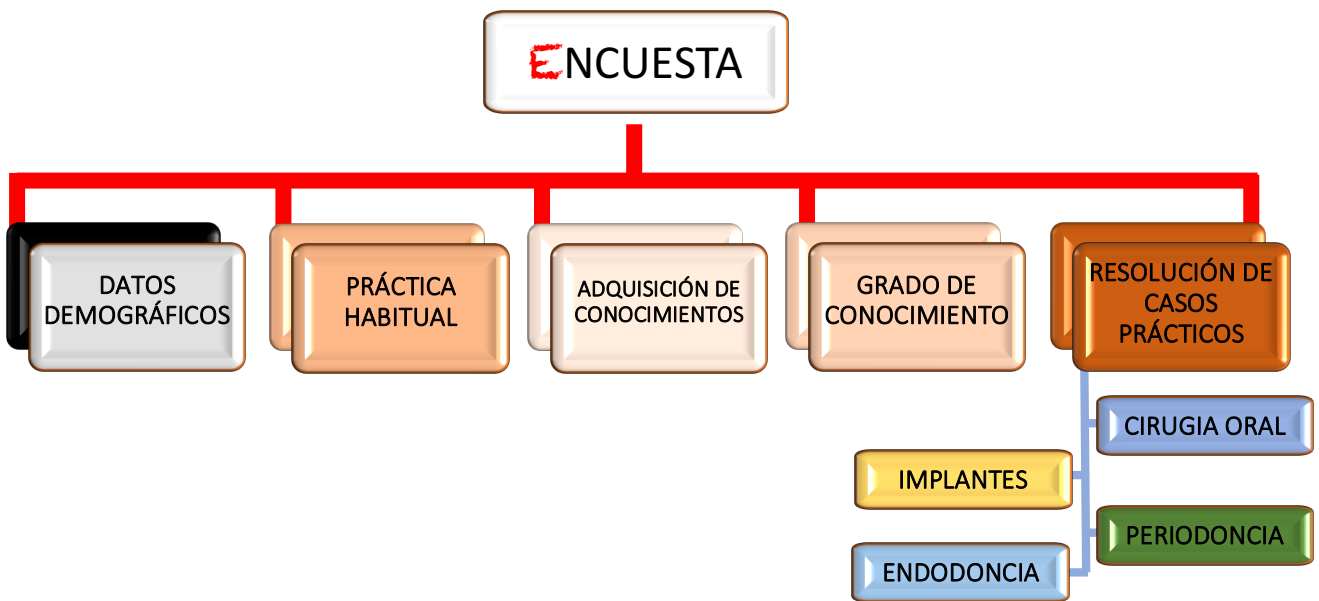


Figura 4.1. Diseño de los dominios de la encuesta de nuestro estudio.

ENCUESTA

1. Datos demográficos:

a. **Edad:**

18-28 años 39-48 años >60 años

29-38 años 49-59 años

b. **Sexo:** Hombre Mujer

c. **Práctica habitual:**

<input type="checkbox"/> Dentista General	<input type="checkbox"/> Periodoncia	<input type="checkbox"/> Prótesis
<input type="checkbox"/> Cirugía	<input type="checkbox"/> Endodoncia	<input type="checkbox"/> Ortodoncia
<input type="checkbox"/> Estudiante	<input type="checkbox"/> Otros	

d. Años de práctica:

- 1-5 años 6-10 años 11-20 años
 Más de 20 años Estudiante

e. Centro de Trabajo:

- Público Franquicia
 Privado

2. Adquisición de conocimientos:

a. ¿Qué medios utiliza para estar al día en Odontología?

- Internet Congresos Cursos Revistas

b. ¿Cuáles de los siguientes medicamentos cree usted que puede producir osteonecrosis de los maxilares?

- Fosamax Fosavance Actonel
 Zometa Aredia Aclasta
 Prolia Bonviva

c. ¿Dónde se informó por primera vez acerca de *osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos*?

- Grado/Licenciatura Postgrado/Máster
 No tengo conocimiento Internet
 Congresos Cursos
 Revistas

d. ¿Está cómodo en el tratamiento de sus pacientes con *osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos* con su conocimiento actual?

- Sí No
 No estoy cómodo

e. **¿Cuál sería su preferencia para continuar aprendiendo sobre *osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos*?**

DVD o vídeos

Reuniones anuales

Cursos a través de Internet

Cursos presenciales

Revistas

3. Percepción y práctica habitual:

a. **¿Los bisfosfonatos se emplean para el tratamiento de?**

Anemia

Osteoporosis

Mieloma múltiple

HTA

Metástasis óseas

Osteogénesis imperfecta

b. **¿Por qué vías pueden administrarse los *bisfosfonatos*?**

Intravenosa

Intramuscular

Oral

Subcutánea

c. **¿Cuántos pacientes ha tratado que tomasen *bisfosfonatos*?**

Ninguno

6-10

>15

1-5

11-15

d. **¿Conoce el tratamiento de la *osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos* por estadios?**

Sí

No

e. **¿Conoce alguna guía para el tratamiento de *osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos*?**

Protocolo de la asociación americana de cirugía maxilofacial (AAOMS)

Protocolo de la sociedad española de Cirugía oral y maxilofacial (SECOM)

Protocolo de la sociedad española española de metabolismo óseo y mineral (SEIOM)

No conozco ninguna guía

f. ¿Qué volumen de pacientes ha tratado con síntomas de *osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos*?

Ninguno 6-10 >15

1-5 11-15

g. ¿En qué estadio de *osteonecrosis maxilar relacionada con medicamentos* se encontraban sus pacientes?

Estadio 1 Estadio 3

Estadio 2 No sé el estadio

4. Casos prácticos:

a. Ante un caso de exodoncia, ¿qué haría?:

i. Si el paciente está tomando bisfosfonatos por vía intravenosa:

- Llevar a cabo el tratamiento
- Suspender el bisfosfonato 3 meses y luego realizar el tratamiento
- No realizar tratamiento
- Derivar

ii. Si el paciente está tomando bisfosfonatos por vía oral:

- Durante menos de 3 años:

- Llevar a cabo el tratamiento
- Suspender el bisfosfonato 3 meses y luego realizar el tratamiento
- No realizar tratamiento
- Derivar

- Durante más de 3 años:

- Llevar a cabo el tratamiento
- Suspender el bisfosfonato 3 meses y luego realizar el tratamiento
- No realizar tratamiento
- Derivar

b. Ante un caso de colocación de implantes:

i. Si el paciente está tomando bisfosfonatos por vía intravenosa:

- Llevar a cabo el tratamiento
- Suspender el bisfosfonato 3 meses y luego realizar el tratamiento
- No realizar tratamiento
- Derivar

ii. Si el paciente está tomando bisfosfonatos por vía oral:

- Durante menos de 3 años

Llevar a cabo el tratamiento

Suspender el bisfosfonato 3 meses y luego realizar el tratamiento

No realizar tratamiento

Derivar

- Durante más de 3 años:

Llevar a cabo el tratamiento

Suspender el bisfosfonato 3 meses y luego realizar el tratamiento

No realizar tratamiento

Derivar

c. Ante un tratamiento básico de periodoncia (raspado y alisado radicular) :

i. Si el paciente está tomando bisfosfonatos por vía intravenosa:

Llevar a cabo el tratamiento

Suspender el bisfosfonato 3 meses y luego realizar el tratamiento

No realizar tratamiento

Derivar

ii. Si el paciente está tomando bisfosfonatos por vía oral:

- Durante menos de 3 años

Llevar a cabo el tratamiento

Suspender el bisfosfonato 3 meses y luego realizar el tratamiento

No realizar tratamiento

Derivar

- Durante más de 3 años:

Llevar a cabo el tratamiento

Suspender el bisfosfonato 3 meses y luego realizar el tratamiento

No realizar tratamiento

Derivar

d. Ante un caso de endodoncia:

i. Si el paciente está tomando bisfosfonatos por vía intravenosa:

Llevar a cabo el tratamiento

Suspender el bisfosfonato 3 meses y luego realizar el tratamiento

No realizar tratamiento

Derivar

ii. Si el paciente está tomando bisfosfonatos por vía oral:

- Durante menos de 3 años

Llevar a cabo el tratamiento

Suspender el bisfosfonato 3 meses y luego realizar el tratamiento

No realizar tratamiento

Derivar

- Durante más de 3 años:

Llevar a cabo el tratamiento

Suspender el bisfosfonato 3 meses y luego realizar el tratamiento

No realizar tratamiento

Derivar

5. ¿Cree usted que otros medicamentos pueden provocar osteonecrosis de los maxilares?

Sí

No

No estoy seguro

6. ¿Sabe usted lo que es el Denosumab (Prolia®)?

Sí

No

No estoy seguro

7. ¿Sabe usted lo que es el Sunitinib (Sutent®)?

Sí

No

No estoy seguro

8. El Denosumab (Prolia®) se utiliza en el tratamiento de:

Anemia

Osteoporosis

Mieloma múltiple

HTA

Metástasis óseas

Osteogénesis imperfecta

Figura 4.2. Diseño de la Encuesta

4.3 Sujetos del estudio

SUBESTUDIO 1

En este subestudio la población encuestada fueron los alumnos de la CLUO de la Universidad de Oviedo de los cursos primero a quinto del año académico 2015-2016. La encuesta fue realizada en sus respectivas aulas en horario lectivo por dos colaboradoras del trabajo (L.A; S.G) durante la primera semana de noviembre de 2015. Los encuestados fueron divididos en alumnos preclínicos (1º y 2º curso) y alumnos de los cursos clínicos (3º, 4º y 5º).

Con este subestudio pretendíamos obtener un valor numérico sobre la capacidad de resolución de supuestos prácticos que alcanzaban los alumnos de odontología de la Universidad de Oviedo, información descriptiva sobre sus conocimientos sobre MRONJ y la posible existencia de diferencias significativas entre los alumnos preclínicos y clínicos.

SUBESTUDIO 2

La población a estudio fueron los alumnos de la CLUO divididos en dos grupos. El primero de ellos (Grupo A) estaba constituido por estudiantes de los cursos 1º a 5º de odontología que realizaron la encuesta en noviembre de 2015.

El segundo (Grupo B) por aquellos estudiantes (de 1º a 5º) que realizaron la misma encuesta en noviembre de 2016.

A su vez, ambos grupos fueron divididos en alumnos preclínicos (1º y 2º curso) y alumnos de los cursos clínicos (3º, 4º y 5º).

Las posibles diferencias entre los Grupos A y B objeto de estudio, estaban motivada por la modificación en los contenidos docentes.

Los alumnos del Grupo B recibieron una mayor formación sobre las MRONJ que los del Grupo A. En concreto, se incrementaron los contenidos de esta materia en cuatro horas. Una de ellas durante el 2º curso en la asignatura de Farmacología, otras dos durante el 4º curso en la asignatura de Cirugía Oral II y finalmente, una más en 5º curso en la asignatura de Odontología Integrada de Adultos.

Con este subestudio pretendíamos obtener un valor numérico que reflejara diferencias significativas entre los alumnos clínicos y/o preclínicos en la resolución de supuestos prácticos, dependientes de los cambios en los contenidos docentes introducidos.

SUBESTUDIO 3

Para el subestudio 3, se constituyeron inicialmente dos grupos de estudio. Por una parte el Grupo formado por todos los estudiantes de la CLUO de quinto año del grado de odontología de los cursos académicos 2015-2016 y 2016-2017 (Grupo Estudiantes) y por otra parte, el Grupo constituido por los profesionales de la salud oral (Estomatólogos y Odontólogos) con ejercicio profesional en el Principado de Asturias (Grupo Dentistas). Este último, a su vez, se dividió en dos subgrupos: dentistas que trabajaban en el ámbito público en el Servicio de Odontología de Atención Primaria

del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA) (G_{D1}) y los dentistas con ejercicio en ámbito privado (G_{D2}).

Para la obtención de la información procedente de los dentistas en ejercicio se siguió la siguiente metodología:

DENTISTAS ÁMBITO PÚBLICO:

Para los dentistas con ejercicio de su profesión en el Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA) se concertó telefónicamente una cita en su centro de trabajo para que rellenaran la encuesta de forma voluntaria garantizando su anonimato (Figura 4.3).



Figura 4.3. Mapa de los Centros de Salud del Principado de Asturias dotados con clínica odontológica.

DENTISTAS ÁMBITO PRIVADO:

Debido al elevado número de sujetos de este grupo y con ello la dificultad de enviar a cada uno de los profesionales la encuesta de nuestro estudio, decidimos solicitar la ayuda al Ilustre Colegio de Odontólogos y Estomatólogos del Principado de Asturias (CODES), para que remitiese a través de correo electrónico o correo ordinario dicha encuesta. Los dentistas debían rellenarla de forma anónima y voluntaria y reenviarla a través del mismo correo electrónico o por carta franqueada en destino al CODES, donde se guardaría en una base de datos hasta su posterior recogida para ser analizada en nuestro estudio (Figura 4.4)



Figura 4.4. Esquema utilizado para obtención de los datos de los dentistas de ámbito privado.

4.4 Análisis de los datos

Toda la información obtenida de las diferentes variables, debidamente codificada, fue introducida en una base de datos, empleando para su manejo el programa estadístico SPSS para Windows versión 15.0.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las continuas como media y desviación estándar. Para estudiar la asociación entre los resultados se utilizaron la prueba *t student* para variables cuantitativas y la *chi-cuadrado* o el estadístico de *Fisher* para las variables categóricas.

Para comparar más de dos grupos de valores cuantitativos se utilizó el test ANOVA y el procedimiento post hoc de *Bonferroni* para identificar qué medias en concreto difieren del resto. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas en las que el valor de *p* fuese menor de 0,05 ($p < 0,05$) (Figura 4.5).

	NumeroDeOrden	Edad	Sexo	Práctica	AñosPractica	CentroTrabajo	¿QueMediosUtiliza1	¿QueMediosUtiliza2	¿QueMediosUtiliza3	¿QueMediosUtiliza4	¿Cual ec
1	1	18-28	Mujer	Estudiante	Estudiante	Público	Internet Sí	Congresos No	Cursos No	Revistas No	
2	2	18-28	Varón	Estudiante	Estudiante	Público	Internet No	Congresos No	Cursos Sí	Revistas No	
3	3	18-28	Mujer	Estudiante	Estudiante	Público	Internet No	Congresos Sí	Cursos No	Revistas No	
4	4	>60	Mujer	Estudiante	Más de 20	Privado	Internet Sí	Congresos No	Cursos No	Revistas No	
5	5	18-28	Mujer	Estudiante	Estudiante	.	Internet Sí	Congresos No	Cursos No	Revistas No	
6	6	18-28	Mujer	Estudiante	Estudiante	Público	Internet No	Congresos No	Cursos Sí	Revistas No	
7	7	29-38	Mujer	Estudiante	Estudiante	.	Internet Sí	Congresos No	Cursos No	Revistas No	
8	8	18-28	Mujer	Estudiante	Estudiante	Privado	Internet No	Congresos No	Cursos Sí	Revistas No	
9	9	18-28	Mujer	Estudiante	Estudiante	Privado	Internet Sí	Congresos No	Cursos No	Revistas No	
10	10	18-28	Varón	Estudiante	Estudiante	Público	Internet Sí	Congresos No	Cursos Sí	Revistas No	
11	11	29-38	Mujer	Estudiante	Estudiante	.	Internet Sí	Congresos No	Cursos No	Revistas No	
12	12	18-28	Mujer	Estudiante	Estudiante	Público	Internet Sí	Congresos No	Cursos No	Revistas No	

Figura 4.5. Introducción en la base de datos (SPSS para Windows versión 15.0.) de la información obtenida en las encuestas.

5. RESULTADOS

5.1 SUBESTUDIO I (ALUMNOS DE ODONTOLOGÍA 2015-2016)

5.1.1 RESULTADOS DESCRIPTIVOS.

Del total de la muestra objeto (n=125), se han recogido 92 encuestas (73,6% del total). El 89,1% de los encuestados tenían entre 18 y 28 años. El 57,6% eran mujeres. (En la Figura 5.1 se recoge el porcentaje por cursos de los alumnos que respondieron a la encuesta y en la Figura 5.2 el porcentaje por sexo)

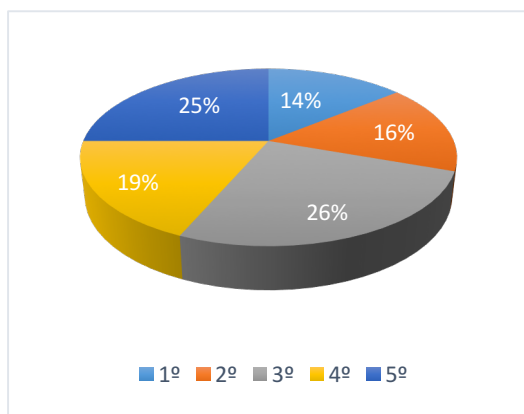


Figura 5.1. Porcentaje de alumnos por cursos.

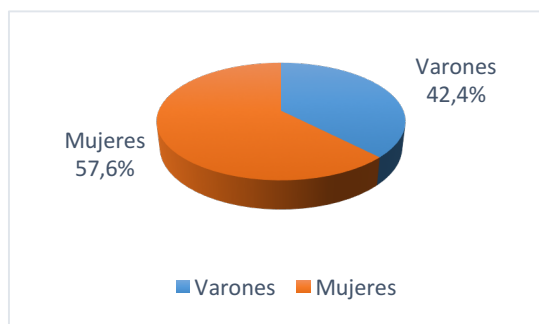


Figura 5.2. Porcentaje de alumnos por sexo.

A.) ADQUISICIÓN DE CONOCIMIENTOS.

El medio más utilizado para estar al día sobre el tema fue en primer lugar internet, (85,2%) y en segundo lugar cursos específicos sobre la cuestión (23,9%). Su preferencia para continuar aprendiendo acerca de la MRONJ fue para el 57,6% de los encuestados cursos presenciales, seguido de un 14,1% que mostraron su predilección por las revistas científicas.

B.) GRADO DE CONOCIMIENTO.

En cuanto al conocimiento sobre los BFs, un 19,6% afirmó no tener ningún conocimiento, mientras un 75% admitía haber recibido información sobre la patología en la Universidad (Figura 5.3).

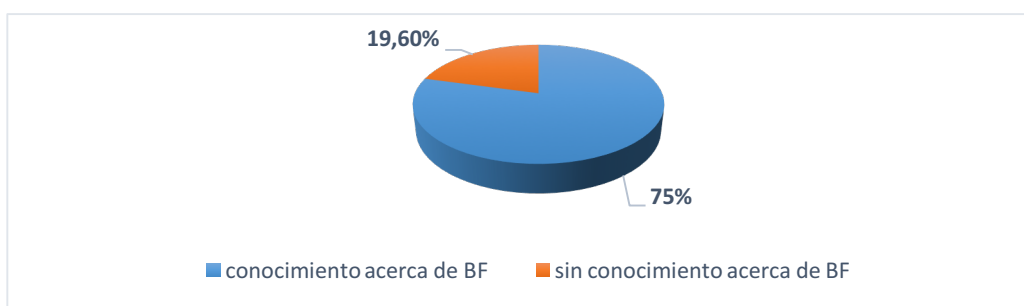


Figura 5.3. Conocimiento acerca de BFs de los alumnos de Odontología de la Universidad de Oviedo.

Entre los encuestados en este subgrupo, los BFs más conocidos fueron el Alendronato (Fosamax® 56,9%) y el Ac Zoledrónico (Zometa® 56,9%)(Figura 5.4).

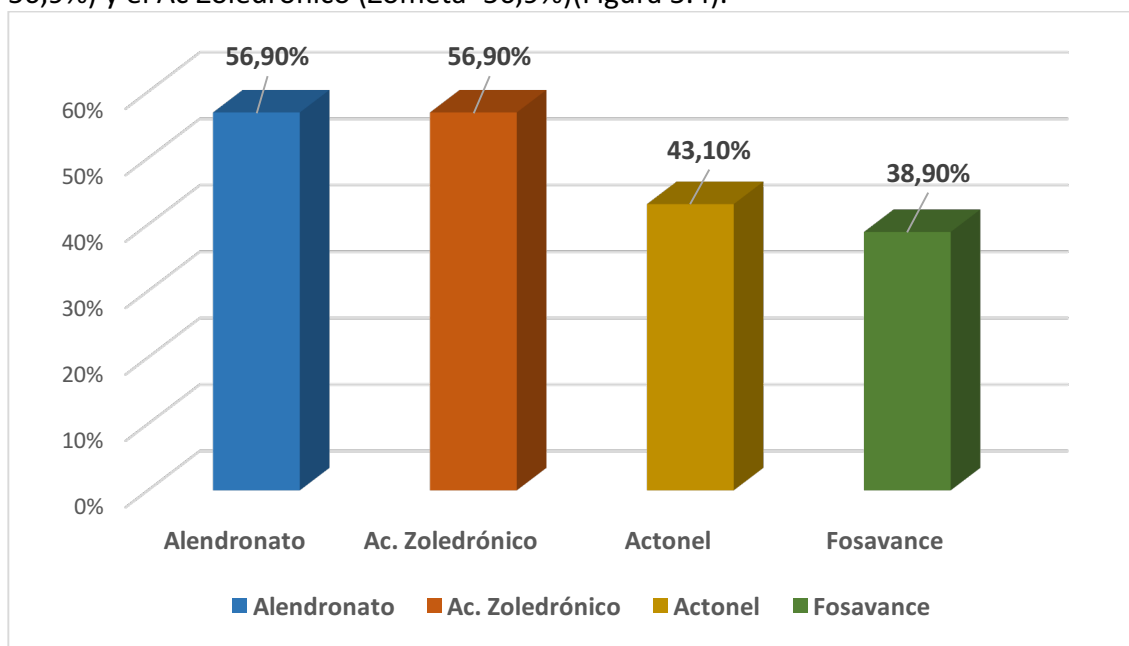


Figura 5.4. Bisfosfonatos más conocidos por el curso académico 2015-2016

Sobre las indicaciones de los BFs, el 84,4% de los encuestados señalaron que se emplean para el tratamiento de la osteoporosis. El 38% afirmó que se utilizan para el tratamiento de las metástasis óseas (Figura 5.5). Así mismo el 91,4% sabía que una de las vías de administración era la vía oral (VO) y un 82,7% que otra vía de administración era la vía intravenosa (VI).

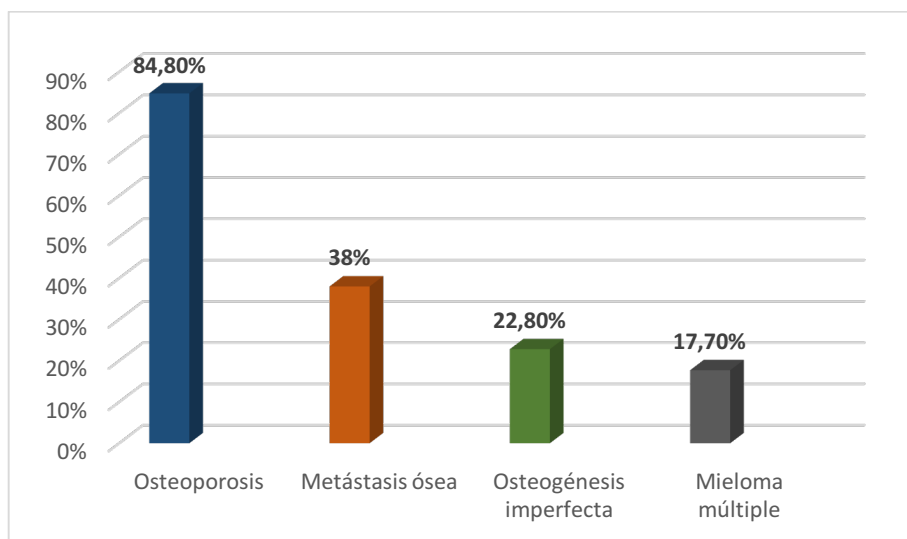


Figura 5.5. Indicaciones de los bisfosfonatos.

El 80,0% desconocía el tratamiento por estadios de las ONMs y el 73,0% no conocía ningún protocolo a seguir.

Sólo un 37,9% de los sujetos conocía que existen otros medicamentos distintos a los BFs que pueden causar ONM como el Denosumab, conocido por un 20,5% de los encuestados, de los cuales el 62,3% conocía su uso para el tratamiento de la osteoporosis. Por otra parte, un 74,2% no sabía lo que es el Sunitinib ni para que se utiliza.

C.) PRÁCTICA HABITUAL.

Acerca de la práctica asistencial, un 84,8% de los alumnos no había tratado a ningún paciente que recibiera BFs y un 88% de los sujetos tampoco había tratado a ningún enfermo con ONM pero, de los sujetos que si lo han hecho, un 86,2% afirmó no estar cómodo tratando a estos pacientes.

D.) RESOLUCIÓN DE CASOS (Tabla 5.1).

Exodoncias.

Actuación adecuada:

El 45,8% no realizaría el tratamiento cuando el BF es administrado por vía VI, mientras que el 38,3% llevaría a cabo el tratamiento cuando el BF se tome por VO durante menos de 3 años y el 41,9% suspendería el BF 3 meses antes de realizar el tratamiento cuando BF se tome por VO durante más de 3 años.

Implantes.

Actuación adecuada:

El 46,3% de los alumnos no realizaría el tratamiento cuando el BF se tome por VI y sólo el 21,3% realizaría el tratamiento cuando el BF se tome por VO durante menos de 3 años. El 26,6% suspendería el tratamiento 3 meses cuando el BF se tome por VO durante más de 3 años.

Periodoncia.

Actuación adecuada:

El 33,3% de los alumnos llevarían a cabo el tratamiento cuando el BF se tome por VI y un 47,5% llevaría a cabo el tratamiento cuando el BF se tome por VO durante menos de 3 años y solo 23,1% lo haría cuando el BF se tome por VO durante más de 3 años.

Endodoncia.

Actuación adecuada:

El 44,4% llevaría a cabo el tratamiento cuando el BF se tome por VI y un 55,0% lo haría cuando los BF se tomen por VO durante menos de 3 años. Solamente 41,8% lo haría cuando los BF se tomen por VO durante más de 3 años.

Procedimiento	BF y VO < 3 años	BF y VO > 3 años	BF y VI
Exodoncia	Llevar a cabo el tratamiento (38,3%)	Suspender BF 3 meses (41,9%)	No realizar tratamiento (45,8%)
Implantes	Llevar a cabo el tratamiento (21,3%)	Suspender BF 3 meses (26,6%)	No realizar tratamiento (46,3%)
Periodoncia	Llevar a cabo el tratamiento (47,5%)	Llevar a cabo el tratamiento (23,1%)	Llevar a cabo el tratamiento (33,3%)
Endodoncia	Llevar a cabo el tratamiento (55,0%)	Llevar a cabo el tratamiento (41,8%)	Llevar a cabo el tratamiento (44,4%)

Tabla 5.1. Guía de actuación ante procedimientos dentales en pacientes que toman BFs y porcentaje de aciertos en los encuestados.

Teniendo en cuenta que la puntuación máxima a obtener en el apartado de resolución de casos es 12 puntos y la puntuación mínima 0, la media de puntuación obtenida por los 92 alumnos que realizaron la encuesta fue de 4,04 con una desviación típica (DES) de 3,46.

5.1.2 RESULTADOS INFERENCIALES.

Para analizar los resultados y comparar los diferentes cursos de la Facultad Odontología de la Universidad de Oviedo, se dividieron los alumnos en dos grupos, uno formado por los estudiantes de 1º, 2º y 3º curso (GRUPO A, preclínico) y por otro lado los alumnos de 4º y 5º curso (GRUPO B, clínico). Dicha división se realizó teniendo en cuenta que es en el tercer curso cuando se comienza a introducir el tema de los BFs.

Se apreciaron diferencias significativas en algunas de las respuestas de la encuesta.

A.) ADQUISICIÓN DE CONOCIMIENTOS.

La mayor parte de los estudiantes del grupo B refirieron tener conocimientos sobre los bisfosfonatos (Figura 5.6).

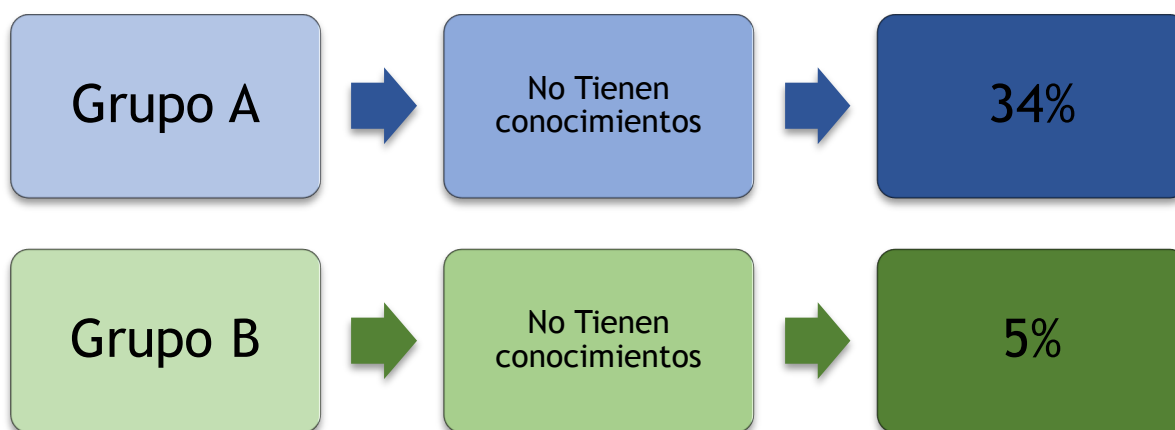


Figura 5.6. Conocimientos sobre los bisfosfonatos de los encuestados.

Las fuentes más utilizadas fueron internet y cursos específicos sobre el tema. Se pudo objetivar una diferencia significativa respecto a la consulta de Revistas Científicas (solo un 10,4% de los sujetos del grupo A consultaba revistas).

B.) GRADO DE CONOCIMIENTO.

El conocimiento de los medicamentos que producen osteonecrosis en el grupo A fue significativamente menor comparado con el grupo B (Tabla 5.2).

MEDICAMENTO	GRUPO A (% positivo)	GRUPO B (% positivo)	EVIDENCIA
Fosamax*	37,1	75,7	Significativo
Fosavance*	25,7	51,4	Significativo
Actonel*	20	64,9	Significativo
Zometa*	20	91,9	Significativo
Aredia*	11,4	43,2	Significativo
Aclasta*	17,1	18,9	No significativo
Prolia*	11,4	27	Significativo
Bonviva*	14,3	51,4	Significativo

Tabla 5.2. Conocimiento de los principales bisfosfonatos entre los grupos de estudio.

Además, el 73% del total de los alumnos no conocía ninguna guía para el tratamiento de ONM. Como se muestra en la Figura 5.7, un 76,9% del grupo A y un 92,5% del grupo B reconocían el empleo de los BFs para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, en el grupo A ninguno relacionaba el uso de los BFs como indicación del mieloma múltiple, frente a un 35% del grupo B que si conocía este uso del medicamento.

Por otra parte, el empleo de los BFs para las metástasis óseas, era conocido por un 10,3% en el grupo A respecto a un 65% del grupo B. Sólo un 20,5% de los encuestados del grupo A y un 25% del grupo B relacionaban los bisfosfonatos con la osteogénesis imperfecta (Figura 5.7).

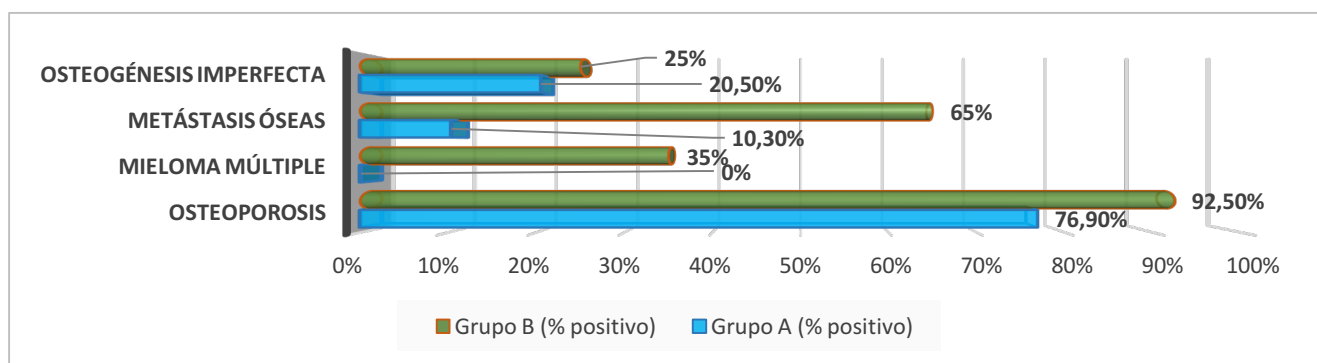


Figura 5.7. Conocimiento de los alumnos sobre las indicaciones de los BFs.

Respecto a las vías de administración de los BFs, el 100% de los alumnos del grupo B respondieron correctamente (VI y VO), frente al 65,9% y un 82,9% respectivamente en el grupo A.

No hubo diferencias significativas en cuanto al conocimiento de otros medicamentos que pueden provocar ONM. El 71,4% de los encuestados del grupo A no sabían lo que era el Denosumab frente al 66,6% del grupo B. El 80% de los alumnos del grupo A desconocía lo que era el Sunitinib frente al 88,1% del grupo B.

C.) PRÁCTICA HABITUAL.

El 87,6% del total de los alumnos no había tratado ningún paciente que estuviera tomando BFs. El 90% nunca había tratado pacientes con ONM. Finalmente, el 80% de los encuestados admitió desconocer su tratamiento por estadios.

D.) RESOLUCIÓN DE CASOS (TABLA 5.3).

Exodoncia.

BF por VI: No realizarían el tratamiento (respuesta correcta) un 25,6% del grupo A y el 67,5% del grupo B.

BF por VO (menos de 3 años): Tomarían la decisión correcta de llevar a cabo el tratamiento el 28,6% del grupo A y un 48,7% del grupo B.

BF por VO (más de 3 años): Adoptarían la conducta correcta de suspender el BF durante los 3 meses previos al tratamiento el 24,3% del grupo A y un 59,5% del B

En todos los bloques se reconoció la existencia de diferencias significativas. Los alumnos del grupo B dominaban este campo con más conocimiento que los alumnos del grupo A.

Implantes.

BF por VI: No realizarían el tratamiento (respuesta correcta) un 26,2% del grupo A y el 67,5% del grupo B.

BF por VO (menos de 3 años): La actuación correcta sería llevar a cabo el tratamiento y tan sólo el 11,5% alumnos del grupo A y el 27,5% del grupo B respondió adecuadamente.

BF por VO (más de 3 años): Actuarían adecuadamente suspendiendo el BF durante 3 meses el 7,7% del grupo A, frente a un 44,7% del B.

Significativamente, los alumnos del grupo B dominaban mejor este apartado sólo en lo referente al tratamiento correcto en los pacientes que recibieron el bisfosfonato por vía intravenosa y en aquellos que lo recibieron vía oral por más de tres años.

Periodoncia.

Actuación correcta: Realizar tratamiento (fase básica: raspado y alisado radicular).

BF por VI: No hubo diferencias significativas entre la actuación de los alumnos de ambos grupos, siendo un 33,3% de cada grupo los que tomarían la decisión correcta de llevar a cabo el tratamiento.

BF por VO (menos de 3 años): La decisión correcta fue de un 39% de los alumnos del grupo A frente al 56,4% de los alumnos del grupo B.

BF por VO (más de 3 años): No hubo diferencia significativa entre ambos grupos, siendo un 22% de cada grupo los que tomarían la decisión correcta de llevar a cabo el tratamiento.

Endodoncia.

Actuación correcta: Realizar tratamiento

BF por VI: Se pudieron reconocer diferencias significativas entre los grupos (un 23,1% de aciertos en el grupo A frente a un 60% de aciertos por parte de los alumnos del grupo B).

BF por VO (menos de 3 años): Significativamente los alumnos del grupo B tuvieron un porcentaje de aciertos superior (78,9% que los del grupo A (33,3%))

BF por VO (más de 3 años): el 26,2% del grupo B y el 59,5% grupo A actuarían correctamente.

Procedimiento	BF y VO < 3 años	BF y VO > 3 años	BF y VI
Exodoncia	Llevar a cabo el tratamiento (grupo A: 28,6%) (grupo B: 48,7%) P= 0,014	Suspender BF 3 meses (grupo A: 24,3%) (grupo B: 59,5%) P= 0,00	No realizar tratamiento (grupo A: 25,6%) (grupo B: 67,5%) P= 0,00
Implantes	Llevar a cabo el tratamiento (grupo A: 11,5%) (grupo B: 27,5%) No significativo	Suspender BF 3 meses (grupo A: 7,7%) (grupo B: 44,7%) P= 0,00	No realizar tratamiento (grupo A: 26,2%) (grupo B: 67,5%) P= 0,00
Periodoncia	Llevar a cabo el tratamiento (grupo A: 39%) (grupo B: 56,4%) P= 0,019	Llevar a cabo el tratamiento (grupo A: 22,0%) (grupo B: 22,0%) No significativo	Llevar a cabo el tratamiento (grupo A: 33,3%) (grupo B: 33,3%) No significativo
Endodoncia	Llevar a cabo el tratamiento (grupo A: 33,3%) (grupo B: 78,95) P= 0,00	Llevar a cabo el tratamiento (grupo A: 26,2%) (grupo B: 59,5%) P= 0,001	Llevar a cabo el tratamiento (grupo A: 23,1%) (grupo B: 60%) P= 0,00

Tabla 5.3. Guía de actuación ante procedimientos dentales en pacientes que toman BFs y porcentaje de aciertos en los encuestados por grupos.

En cuanto a la nota final y teniendo en cuenta que el mínimo es 0 y el máximo es 12 puntos, la nota media en el 1º curso fue 2,15 (DES 3,46), en 2º curso fue 0,73 (DES 1,78), en 3º fue 3,75 (DES 3,26), en 4º curso fue 6,18 (DES 3,35) y en 5º curso fue de 6 puntos (DES 2,25) (Tabla 5.4).

Cursos	Número alumnos	Nota media	Desviación típica	Error típico	Límite superior	Límite inferior
Primero	13	2,15	3,43	,95	,08	4,23
Segundo	15	,73	4,58	,40	-,14	1,61
Tercero	24	3,75	3,26	,66	2,37	5,13
Cuarto	17	6,18	3,35	,81	4,45	7,90
Quinto	23	6,00	2,25	,47	5,02	6,98
Total	92	4,04	3,46	,36	3,33	4,76

Tabla 5.4. Nota media de los alumnos por cursos y estudio inferencial.

Comparando los cursos por grupos, el grupo A obtuvo una nota media de 2,48 (DES 3,15) y el grupo B obtuvo una nota media de 6,08 (DES 2,74) (Tabla 5.5).

Grupos	Número alumnos	Nota media	Desviación típica	Error típico de la media
A	52	2,48	3,15	,437
B	40	6,08	2,74	,433

Tabla 5.5. Análisis inferencial entre los grupos A y B.

5.2 SUBESTUDIO II (ALUMNOS DE ODONTOLOGÍA 2015-2016 VS 2016-2017)

5.2.1 RESULTADOS DESCRIPTIVOS.

Del total de la muestra objeto (n=225 alumnos: 125 grupo 1 y 100 grupo 2), se recogieron 175 encuestas (77,7% del total; 40,8 % del grupo 1 y 36,8% del grupo 2). El 91,4% de los alumnos tenían entre 18 y 28 años. El 66,1% de los encuestados eran mujeres.

A.) ADQUISICIÓN DE CONOCIMIENTOS.

El medio más utilizado para estar al día sobre MRONJ fue en primer lugar internet, (85,2% grupo 1; 84,3% grupo 2), y en segundo lugar cursos específicos sobre la patología (23,9% grupo 1; 36,1% grupo 2). Su preferencia para continuar aprendiendo sobre las MRONJ fueron los cursos presenciales (57,6% grupo 1; 63,3% grupo 2). En segunda opción pero con notable diferencia, estaba la lectura de revistas científicas 14,1% grupo 1; 21,7% grupo 2). (Figura 5.8)

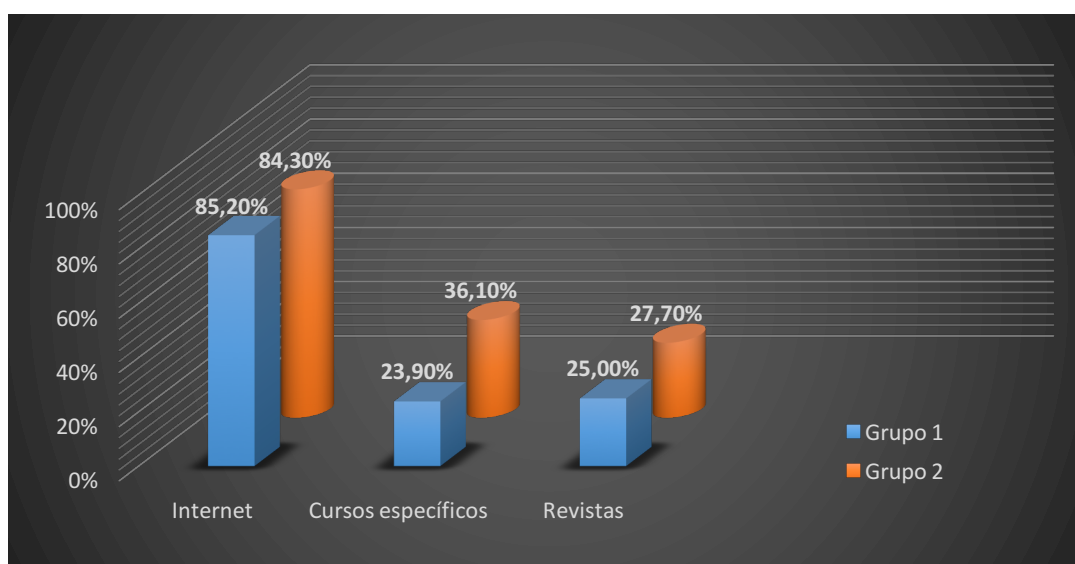


Figura 5.8. Medios más utilizados

B.) GRADO DE CONOCIMIENTO.

Cerca del 20% de los alumnos (19, 6% del grupo 1; 19,3% del grupo 2) afirmaron no tener ningún conocimiento sobre BFs. El 75% de los encuestados señalaron que la primera información sobre estos medicamentos y sus complicaciones la recibieron durante sus estudios de odontología.

Los BFs más conocidos fueron el Alendronato (Fosamax®: 56,9% grupo 1; 67,5% grupo 2) y el Ac Zoledrónico (Zometa®: 56,9% grupo 1; 51,8% grupo 2)(Figura 5.9).

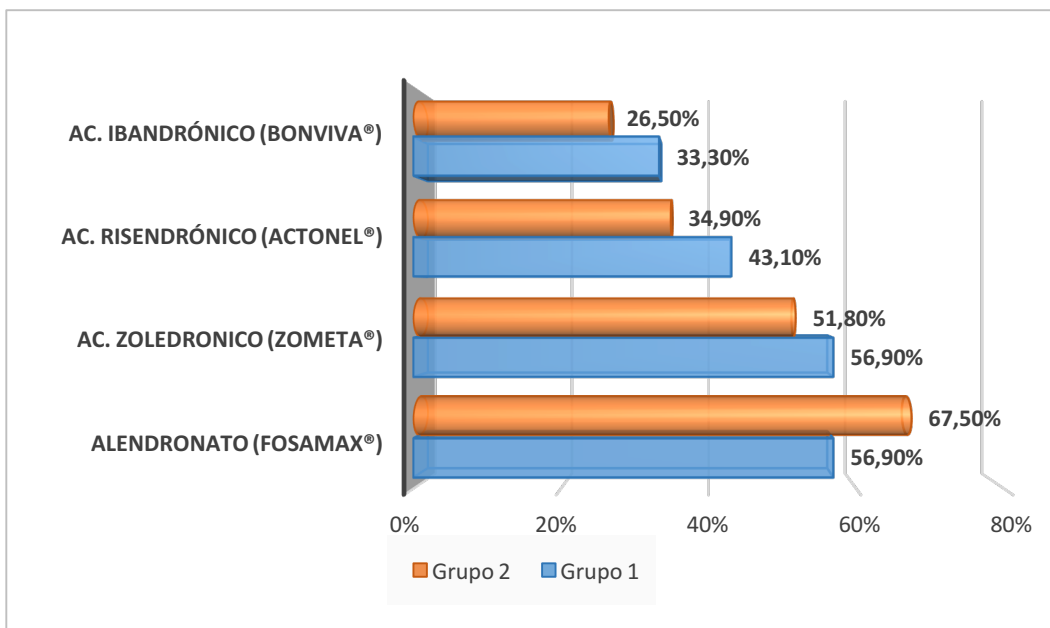


Figura 5.9. Bisfosfonatos más conocidos.

Sobre las indicaciones de los BFs, el 84,8% de los alumnos del grupo 1 y el 81,9% de los incluidos en el grupo 2 indicaron que se utilizaban para el tratamiento de la osteoporosis. En menor proporción (38% grupo 1; 44,7% grupo 2) reconocieron que también se empleaban para el tratamiento de los pacientes con metástasis óseas (Figura 5.10).

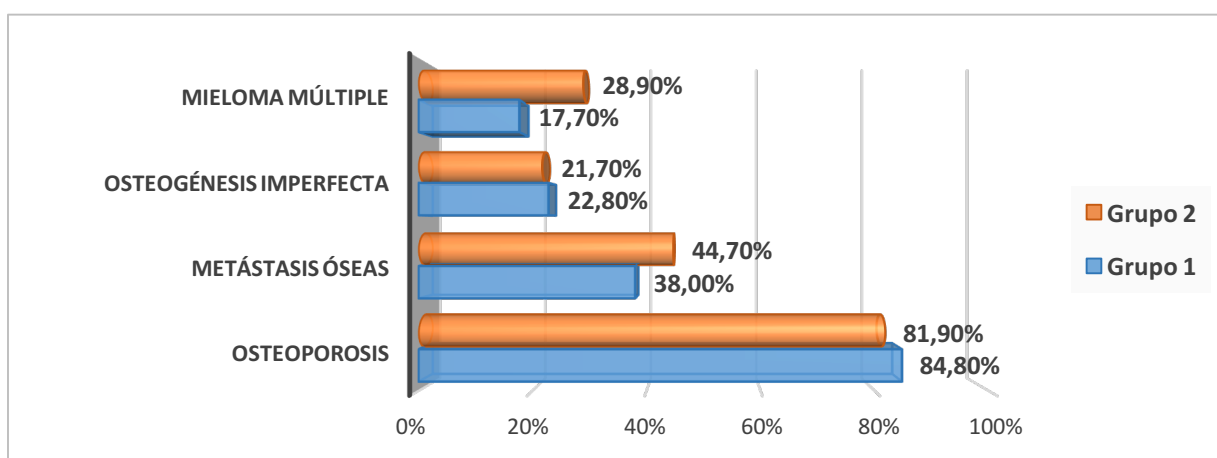


Figura 5.10. Indicaciones de los bisfosfonatos

El 91,4% (grupo 1) y el 94% (grupo 2) refirieron la vía oral (VO) como forma de administración. La administración por vía intravenosa (VI) fue reconocida en el 82% de los encuestados. En el grupo 1, el 80% de los alumnos desconocían el tratamiento por estadios de las osteonecrosis, admitiendo el 73% de los encuestados de este grupo desconocer algún tipo de protocolo de tratamiento a seguir. En cambio, en el grupo 2 el porcentaje de alumnos que desconocían el tratamiento por estadios fue menor (50,6%), aunque el 61,4% afirmó no conocer ningún protocolo de tratamiento.

Un bajo porcentaje de alumnos (37,9% grupo 1; 43,4% grupo 2) admitió saber que otros medicamentos distintos de los BFs pueden causar osteonecrosis de los maxilares. El Denosumab era conocido por el 20,5% y el 39,8% de los sujetos del grupo 1 y del grupo 2, respectivamente. Cerca del 63% (en ambos grupos) conocía su uso para el tratamiento de la osteoporosis. Por otra parte, un 74,2% (grupo 1) y el 60,2% (grupo 2) desconocían la asociación entre el Sunitinib y las osteonecrosis.

C.) PRÁCTICA HABITUAL.

Como era de esperar dada la procedencia de la muestra investigada, más del 80% de los encuestados no había tratado a ningún paciente que recibiera BFs y más del 90% no había tenido oportunidad de ver el tratamiento de pacientes con osteonecrosis establecida. El 85% de los alumnos que durante sus prácticas odontológicas habían tratado a enfermos que recibieron o recibían bisfosfonatos, afirmaron no estar cómodos tratando a estos pacientes.

D.) RESOLUCIÓN DE CASOS (Tabla 5.7)

Exodoncias.

Actuación adecuada:

El 45,8% de los alumnos (grupo 1) y el 59,3% de los mismos (grupo 2), no realizarían el tratamiento cuando el BF es administrado por vía VI, mientras que el 38,3% (grupo 1) y el 37,8% (grupo 2) llevarían a cabo el tratamiento cuando el BF se ingirió por VO durante menos de 3 años. Cerca del 41% en ambos grupos suspenderían el BF 3 meses antes de realizar una exodoncia cuando el BF se tomó por VO durante más de 3 años.

Implantes.

Actuación adecuada:

El 46,3% de los alumnos (grupo 1) y el 59,8% de los mismos (grupo 2) no realizarían implantes dentales cuando el BF se administró por VI y sólo el 21,3% (grupo 2) y el 36,6% (grupo 2) realizarían el tratamiento cuando el BF se ingirió por VO durante menos de 3 años. Antes de colocar un implante, el 26,6% de los encuestados del grupo 1 suspenderían el tratamiento por vía oral cuando el BF se ingirió durante más de tres. Esta misma actitud la aplicarían el 40,2% de los alumnos del grupo 2.

Periodoncia (Fase básica).

Actuación adecuada:

El 33,3 % de los alumnos del grupo 1 y el 39% de los del grupo 2, llevarían a cabo un tratamiento básico periodontal (raspado y alisado radicular) cuando los BFs se administraron por VI. El 47,5% y el 52,4% respectivamente, llevarían a cabo este mismo tratamiento cuando los BFs se ingirieron por VO durante menos de 3 años y solo el 23,1% y el 50% (grupos 1 y 2, respectivamente) lo harían cuando los BFs se tomaron por VO durante más de 3 años.

Endodoncia.

Actuación adecuada:

El 44,4% de los encuestados del grupo 1 y el 51,2% del grupo 2 llevarían a cabo un tratamiento de conductos, cuando los BFs se tomaron por VI. El 55% y el 58,5% (grupos 1 y 2, respectivamente) realizarían una endodoncia cuando los BFs se administraron por VO durante menos de 3 años. Solamente el 41,8% (grupo 1) y el 50% (grupo 2) harían la endodoncia cuando los BFs se tomaron por VO durante más de 3 años.

Procedimiento	BF y VO < 3 años	BF y VO > 3 años	BF y VI
Exodoncia	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo 1: 38,3%) (Grupo 2: 37,8%)	Suspender BF 3 meses (Grupo 1: 41,9%) (Grupo 2: 40,2%)	No realizar tratamiento (Grupo 1: 45,8%) (Grupo 2: 49,35%)
Implantes	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo 1: 21,3%) (Grupo 2: 36,6%)	Suspender BF 3 meses (Grupo 1: 26,6%) (Grupo 2: 40,2%)	No realizar tratamiento (Grupo 1: 46,3%) (Grupo 2: 59,8%)
Periodoncia	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo 1: 47,5%) (Grupo 2: 52,4%)	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo 1: 23,1%) (Grupo 2: 50%)	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo 1: 33,3%) (Grupo 2: 39%)
Endodoncia	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo 1: 55%) (Grupo 2: 58,5%)	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo 1: 41,8%) (Grupo 2: 50%)	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo 1: 44,4%) (Grupo 2: 51,2%)

Tabla 5.7. Guía de actuación ante procedimientos dentales en pacientes que toman BFs y porcentaje de aciertos en los encuestados por grupos.

Teniendo en cuenta que la puntuación máxima a obtener es 12 puntos y la puntuación mínima es 0, la media de puntuación obtenida por los 92 alumnos del grupo 1 que realizaron la encuesta fue de 4,04 con una desviación típica (DES) de 3,46. Los 83 alumnos del grupo 2 obtuvieron una puntuación media de 5,67 con una DES de 4,40 (Tabla 5.8).

Grupos	Número alumnos	Nota media	Desviación típica	Error típico de la media
1	92	4,04	3,46	,361
2	83	5,67	4,40	,483

(P= 0,00)

Tabla 5.8. Nota media de los grupos 1 y 2.

Intervalo de confianza para la media al 95%

5.2.2 RESULTADOS INFERENCIALES.

Entre los encuestados pertenecientes a los dos grupos de estudio (1 y 2) no hubo diferencias significativas entre las variables, edad, sexo, preferencia de internet para la adquisición de conocimientos, o importancia de las revistas científicas como fuente de conocimiento.

Los alumnos de ambos grupos conocían sin diferencias significativas los diferentes bisfosfonatos incluidos en la encuesta, (Fosamax®, Fosavance®, Actonel®, Zometa®, Aredia®, Aclasta® y Bonviva®). Tampoco existían diferencias sobre las indicaciones terapéuticas por las que se prescriben los fármacos incluidos en el estudio, o sobre su vía de administración. Sin embargo el denosumab (Prolia®) era significativamente más conocido por los alumnos del grupo 2, respecto a los del grupo 1 ($p=0,01$) y significativamente los encuestados del grupo 2 (curso 2016-2017) conocían alguna clasificación y el tratamiento por estadios de las osteonecrosis con relación a los alumnos del grupo 1 ($p=0,00$). El sunitinib era poco conocido en ambos grupos, sin diferencias entre ellos.

La tabla 5.7 se detallan el porcentaje de respuestas correctas en relación a los supuestos prácticos relacionados con la cirugía (exodoncias e implantes), la fase básica de periodoncia y la endodoncia. Significativamente los alumnos del grupo 2 tuvieron más aciertos en el tratamiento correcto en relación con las exodoncias de los pacientes que recibieron intravenosamente el bisfosfonato (oncológicos) ($p=0,03$), la cirugía implantológica en los enfermos que recibieron el bisfosfonato por vía oral durante menos y más de tres años ($p=0,01$; $p=0,02$, respectivamente) y el apropiado tratamiento periodontal de los pacientes a tratamiento con un bisfosfonato por vía oral durante más de tres años ($p=0,00$).

La diferencia de puntuación final alcanzada en la resolución de los supuestos prácticos (4,04 del grupo 1 frente a 5,67 del grupo 2) fue estadísticamente significativa ($p=0,00$).

Subdividiendo los dos grupos del estudio en dos bloques (preclínico y clínico) (Tabla 5.9) en función del curso en el que se formaban en el momento de realizar la encuesta, pudimos observar que en el grupo 1 la nota media de los alumnos de primero y segundo año de carrera fue de 1,39 (DES: 2,65) y la de los alumnos de tercero, cuarto y quinto alcanzó un valor de 5,02 (DES: 3,13). Esta diferencia, tiene un valor significativo ($p=0,00$).

Para los alumnos del grupo 2 de los dos primeros curso la nota media alcanzada fue de (2,08), fue significativamente menor que la obtenida por los alumnos de los últimos años de formación (8,42).

Grupo (Curso académico)	Número de estudiantes	Nota media	Desviación Standard	P Value
A _p (1 ^º - 2 ^º Curso)	28	1.3929	2.65747	No significativo
B _p (1 ^º - 2 ^º Curso)	36	2.0833	1.79483	
A _c (3 ^º , 4 ^º y 5 ^º Curso)	64	5.0231	3.13293	0.001
B _c (3 ^º , 4 ^º y 5 ^º Curso)	47	8.4255	3.78064	

Tabla 5.9. Análisis inferencial entre los grupos A y B según curso académico.

No observamos diferencias entre las puntuaciones alcanzadas por los alumnos del grupo 1 respecto a los del grupo 2 en los primeros años de la carrera, pero si la hubo entre los alumnos de los últimos años. Significativamente los del grupo 2 alcanzaron una mayor puntuación.

5.3 SUBESTUDIO III (ALUMNOS 5º vs DENTISTAS)

5.3.1 RESULTADOS DESCRIPTIVOS.

Para analizar los resultados y comparar la información obtenida, se dividieron los alumnos y los profesionales de la salud oral en ejercicio en dos grupos, uno formado por los alumnos de 5º año del grado de Odontología de la Universidad de Oviedo de los cursos 2015-2016 y 2016-2017 (Grupo Estudiantes G_E) y por otro lado los profesionales de la salud oral en ejercicio (Grupo Dentistas G_D), que a su vez se subdividieron en dentistas con actividad en el Sistema Público de Salud del Principado de Asturias (SESPA), y dentistas con actividad privada en exclusiva.

Del total de la muestra objeto (n=701), se han recogido 200 encuestas (29%). 32 de ellas, correspondían a dentistas con actividad pública, 136 a dentistas con actividad privada y 38 a estudiantes del 5º año del grado de odontología en la CLUO de la Universidad de Oviedo. La edad media del grupo G_E fue de 23 años (rango: 22-34 años). La edad media del grupo G_D fue de 49 años (rango: 26-65 años). En relación con el género el 63,9% corresponden al sexo femenino en el grupo G_E a diferencia del grupo G_D que es el sexo masculino el predominante.(Figura 5.11)

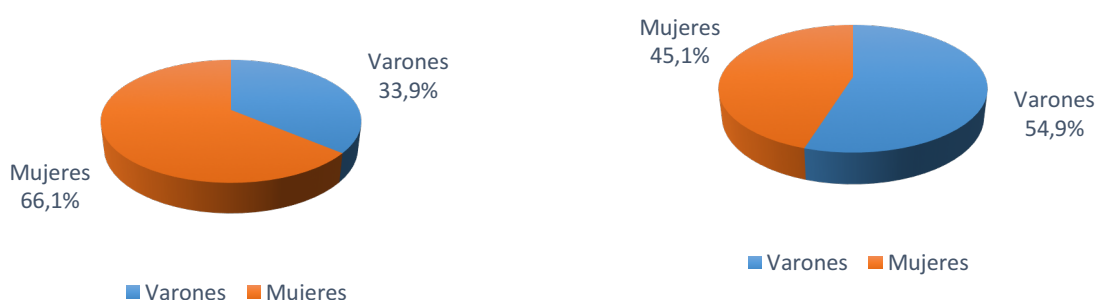


Figura 5.11. Porcentaje de encuestados por sexo grupo G_E y grupo G_D

Dentro del grupo G_D la práctica habitual fue la de generalista (31,6%) seguida por la de prostodoncista (17,3%). El 52,4% de los encuestados en este grupo reconoció tener una experiencia profesional superior a 20 años.(Figura 5.12)

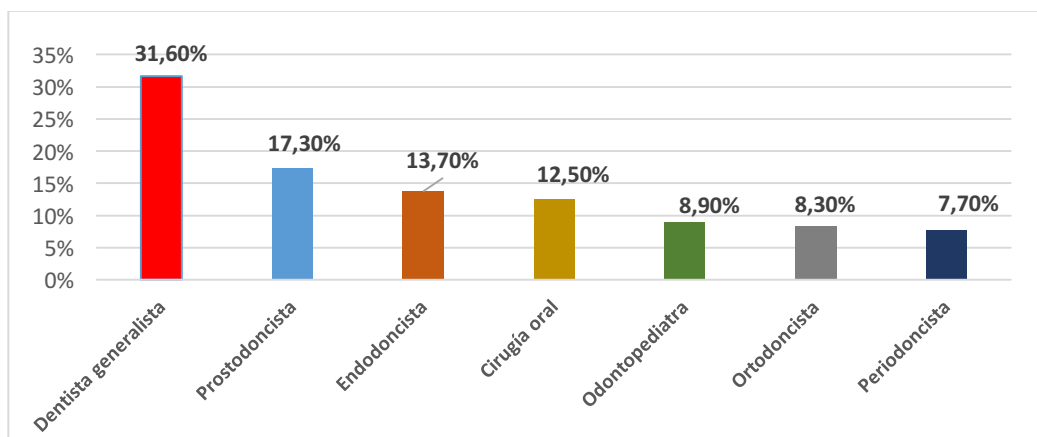


Figura 5.12. Porcentaje de encuestados G_D según especialidad

A.) ADQUISICIÓN DE CONOCIMIENTOS.

El medio más utilizado para estar al día sobre MRONJ por los estudiantes (G_E) fue internet (84,2%). En cambio el grupo de los dentistas (G_D) preferían los cursos específicos (67,9%). (Figura 5.13)

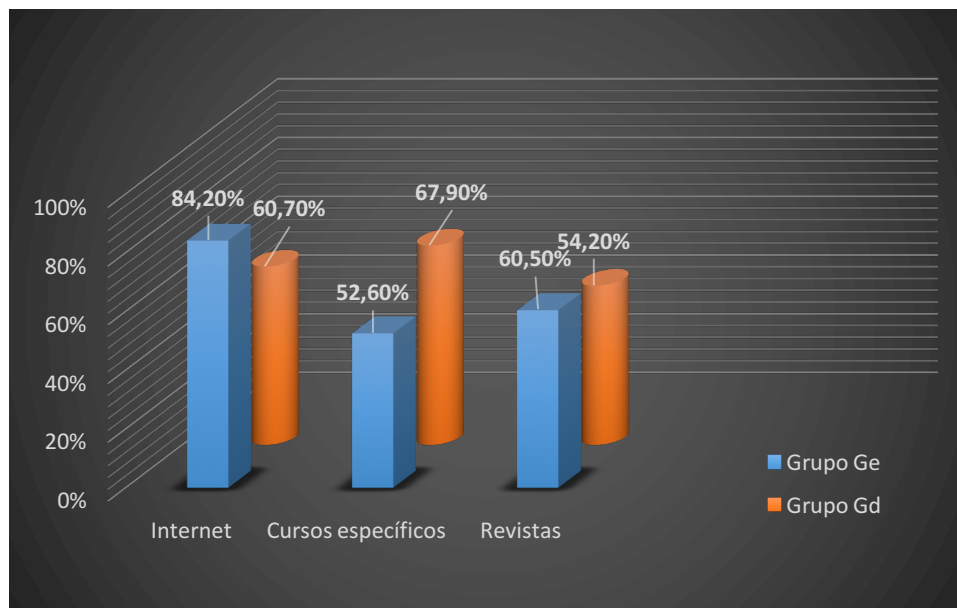
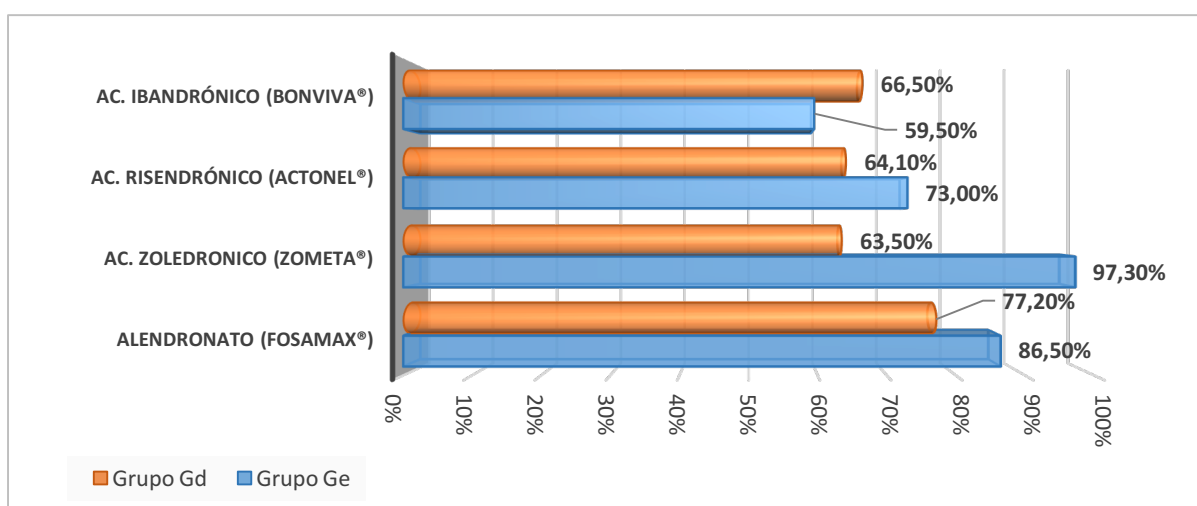


Figura 5.13. Medios más utilizados para estar al día

B.) GRADO DE CONOCIMIENTO.

En cuanto al conocimiento sobre los BFs, todos los encuestados del del G_E afirmaron tener algún conocimiento sobre ellos, frente al 98,2% del grupo G_D. El 100% de los alumnos indicó que recibió información por primera vez sobre antiresortivos en el Grado de Odontología; en cambio sólo el 29,2% de los dentistas recibieron esta información durante su formación de licenciado o grado. Los BFs más conocidos fueron el Alendronato (Fosamax® 86,5% estudiantes y 77,2% dentistas), el Ac Zoledrónico (Zometa® 97,3% estudiantes y 63,5% dentistas) y el Ac Ibandrónico (Bonviva® 59,5% estudiantes y 66,5% dentistas) (Figura 5.14).



Sobre las indicaciones de los BFs el 94,7% de los estudiantes y el 92,8% de los dentistas indicaron que se emplean para el tratamiento de la osteoporosis. De otra parte, el 71,1% de los estudiantes y el 68,9% de los dentistas señalaron que se utilizan para el tratamiento de las metástasis óseas. (Figura 5.15)

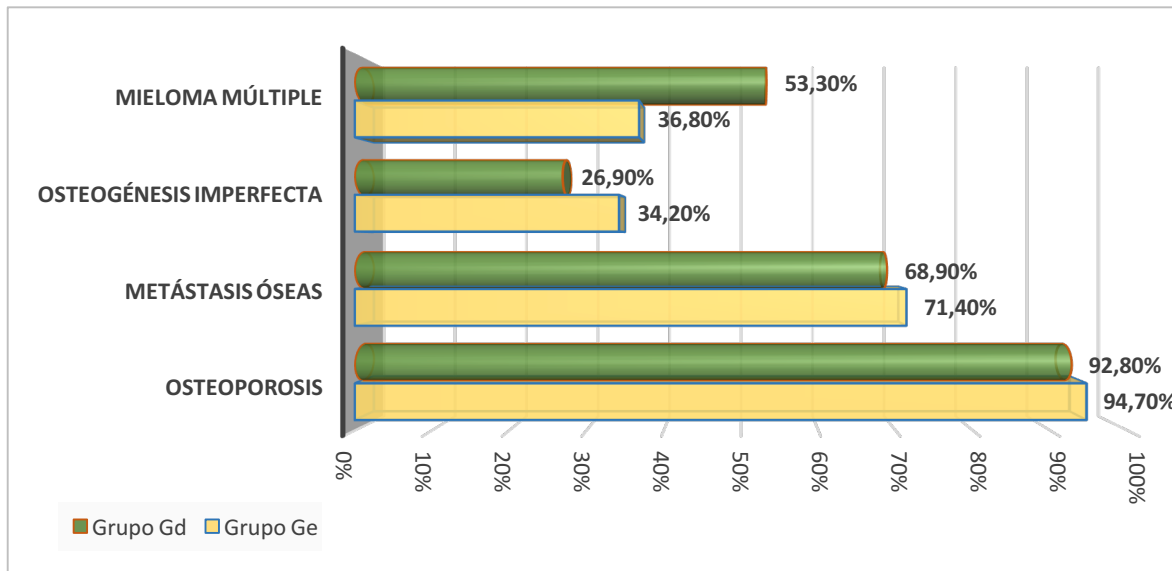


Figura 5.15. Indicaciones de los bisfosfonatos.

El 51,4% de los estudiantes y el 42,8% de los dentistas desconocen el tratamiento por estadios de las ONMs y el 48,6% del grupo Ge frente al 35,5% del grupo Gd no conoce ningún protocolo a seguir. Dentro de guías clínicas incluidas en la encuesta, los estudiantes conocían con mayor frecuencia las guías internacionales (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS*), mientras que los dentistas conocían con mayor frecuencia las guías nacionales (*Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, SECOM*) (Figura 5.16).

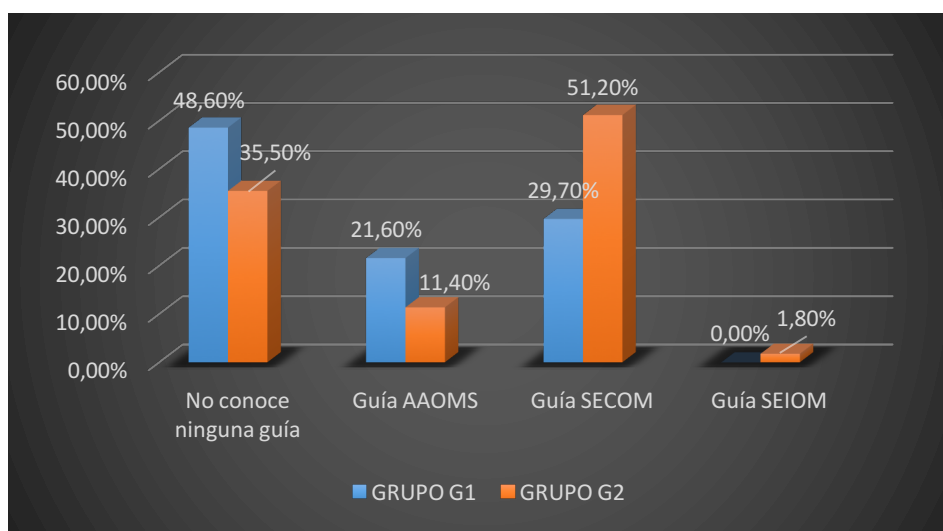


Figura 5.16. Guías para el tratamiento de osteonecrosis por BFs.

El 56,8% del grupo G_E y el 58,9% del G_D conoce que existen otros medicamentos distintos a los BFs que puedan causar ONM, como el Denosumab identificado por el 55,3% de los estudiantes y el 57,6% de los dentistas, así como su indicación para el tratamiento de la osteoporosis.

C.) PRÁCTICA HABITUAL.

El 68,4% de los estudiantes no habían tratado a ningún paciente que recibiera BFs. En cambio el 85% de los dentistas encuestados sí que habían participado en el tratamiento de pacientes bajo esta medicación. Además el 43,1% de los dentistas, admitió, haber tratado entre 1 a 5 pacientes con síntomas de osteonecrosis. Un 70% de los encuestados de ambos grupos, afirmó no estar cómodo tratando a estos pacientes.

D.) RESOLUCIÓN DE CASOS. (TABLA 5.10)

Exodoncias.

Actuación adecuada:

El 52,4% de los estudiantes y el 55,8 de los dentistas no realizarían el tratamiento cuando el BF es administrado por VI (respuesta correcta), mientras que el 38,0% y el 45,2% llevaría a cabo el tratamiento cuando el BF se tomó por VO durante menos de 3 años y el 41,0% y el 58,4% suspendería el BF 3 meses antes de realizar el tratamiento cuando el BF se tomó por VO durante más de 3 años.

Implantes.

Actuación adecuada:

El 33,0% de los estudiantes y el 69,3% de los dentistas no realizarían el tratamiento cuando el BF se tomó por VI (respuesta correcta). El 29,0% de los G_E frente al 25,8% de los dentistas realizarían el tratamiento cuando el BF se tomó por VO durante menos de 3 años. El 33,5% y el 39,4% suspendería el tratamiento 3 meses cuando el BF se ingirió por VO durante más de 3 años.

Periodoncia (Fase básica: raspado y alisado radicular).

Actuación adecuada:

El 36,2% de los estudiantes y el 47,6% de los dentistas, llevarían a cabo el tratamiento cuando los BFs se ingieren por VI. El 50,0% y el 66,7% llevarían a cabo el tratamiento cuando los BFs se administraron por VO durante menos de 3 años y el 36,9% y el 49,1% lo haría cuando los BFs se tomaron por VO durante más de 3 años.

Endodoncia.

Actuación adecuada:

El 47,9% de los estudiantes y el 66,1% llevarían a cabo el tratamiento cuando los BFs se recibieron por VI (respuesta correcta). El 56,8% y el 73,9% lo harían cuando los BFs se administraron por VO durante menos de 3 años y el 46,0% y el 66,2% lo harían cuando los BFs se tomaron por VO durante más de 3 años.

Procedimiento	BF y VO < 3 años	BF y VO > 3 años	BF y VI
Exodoncia	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo G _E : 38,0%) (Grupo G _D : 45,2%)	Suspender BF 3 meses (Grupo G _E : 41,0%) (Grupo G _D : 58,4%)	No realizar tratamiento (Grupo G _E : 52,4%) (Grupo G _D : 55,8%)
Implantes	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo G _E : 29,0%) (Grupo G _D : 25,8%)	Suspender BF 3 meses (Grupo G _E : 33,5%) (Grupo G _D : 39,4%)	No realizar tratamiento (Grupo G _E : 53,0%) (Grupo G _D : 69,3%)
Periodoncia	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo G _E : 50,0%) (Grupo G _D : 66,7%)	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo G _E : 36,9%) (Grupo G _D : 49,1%)	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo G _E : 36,2%) (Grupo G _D : 47,6%)
Endodoncia	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo G _E : 56,8%) (Grupo G _D : 73,9%)	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo G _E : 46,0%) (Grupo G _D : 66,2%)	Llevar a cabo el tratamiento (Grupo G _E : 47,9%) (Grupo G _D : 66,1%)

Tabla 5.10. Guía de actuación ante procedimientos dentales en pacientes que toman BF y porcentaje de aciertos en los encuestados del grupo G_E y el grupo G_D respectivamente.

5.3.2 RESULTADOS INFERENCIALES.

La edad media de los estudiantes eran significativamente menor ($p=0,01$) que la de los dentistas, pero en la muestra del presente trabajo no existían diferencias en cuanto al sexo entre ambos grupos ($p=0,07$).

En el grupo de los dentistas había dos especialidades (cirugía y endodoncia) en las que el porcentaje de especialistas fue significativamente mayor en los dentistas con actividad privada. Sorprende que ningún dentista con actividad pública señalara su especialización en el área de cirugía (Tablas 5.11).

Tabla de contingencia

			Practica4		Total
			Cirugia si	Cirugía no	
CentroTrabajo	Público	Recuento	0	32	32
		% de CentroTrabajo	,0%	100,0%	100,0%
	Privado	Recuento	21	115	136
		% de CentroTrabajo	15,4%	84,6%	100,0%
Total		Recuento	21	147	168
		% de CentroTrabajo	12,5%	87,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,647 ^b	1	,017		
Corrección por continuidad ^a	4,324	1	,038		
Razón de verosimilitudes	9,557	1	,002		
Estadístico exacto de Fisher				,015	,009
Asociación lineal por lineal	5,613	1	,018		
N de casos válidos	168				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,00.

Tabla de contingencia

			Practica5		Total
			Endodoncia si	Endodoncia no	
CentroTrabajo	Público	Recuento	0	32	32
		% de CentroTrabajo	,0%	100,0%	100,0%
	Privado	Recuento	23	113	136
		% de CentroTrabajo	16,9%	83,1%	100,0%
Total		Recuento	23	145	168
		% de CentroTrabajo	13,7%	86,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,270 ^b	1	,012		
Corrección por continuidad	4,921	1	,027		
Razón de verosimilitudes	10,547	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,008	,005
Asociación lineal por lineal	6,233	1	,013		
N de casos válidos	168				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,38.

Tablas 5.11 . Tablas de las subespecialidades

Significativamente, los encuestados del grupo G_E mostraron una mayor preferencia por Internet para la adquisición de conocimientos sobre MRONJ (Tablas 5.12).

Tabla de contingencia

			¿QueMediosUtiliza1		Total
			Internet No	Internet Sí	
CentroTrabajo	Estudiante de 5°	Recuento	6	32	38
		% de CentroTrabajo	15,8%	84,2%	100,0%
	Público	Recuento	15	17	32
		% de CentroTrabajo	46,9%	53,1%	100,0%
	Privado	Recuento	51	85	136
		% de CentroTrabajo	37,5%	62,5%	100,0%
Total		Recuento	72	134	206
		% de CentroTrabajo	35,0%	65,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,527 ^a	2	,014
Razón de verosimilitudes	9,294	2	,010
Asociación lineal por lineal	3,969	1	,046
N de casos válidos	206		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 11,18.

Tabla 5.12 Tablas de adquisición de conocimientos sobre MRONJ

Por el contrario los encuestados del grupo G_D indicaron su preferencia por los Congresos específicos sobre MRONJ para la adquisición de sus conocimientos (Tabla 5.13)

Tabla de contingencia

			¿Que Medios Utiliza2		Total
			Congresos No	Congresos Sí	
Centro Trabajo	Estudiante de 5°	Recuento	32	6	38
		% de Centro Trabajo	84,2%	15,8%	100,0%
	Público	Recuento	14	18	32
		% de Centro Trabajo	43,8%	56,3%	100,0%
	Privado	Recuento	58	78	136
		% de Centro Trabajo	42,6%	57,4%	100,0%
Total		Recuento	104	102	206
		% de Centro Trabajo	50,5%	49,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	21,213 ^a	2	,000
Razón de verosimilitudes	22,965	2	,000
Asociación lineal por lineal	17,224	1	,000
N de casos válidos	206		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 15,84.

Tabla 5.13 . Tablas de adquisición de conocimientos sobre MRONJ..

En la Tabla 5.14 se detalla el conocimiento sobre los diferentes bisfosfonatos incluidos en la encuesta (Fosamax®, Fosavance®, Bonviva®, Aredia® y Aclasta®) reconocido por los encuestados y sus posibles diferencias no atribuibles al azar.

MEDICACIÓN	DENTISTAS (n=168) Number (%)	ESTUDIANTES (n=38) Number (%)	P-Value
ALENDRONATO (FOSAMAX®)	77.2%	86.5%	NS
AC. ZOLEDRONICO (ZOMETAX®)	63.5%	97.3%	0.00
RISEDRONATO (ACTONEL®)	64.1%	73%	NS
IBANDRONATO (BONVIVA®)	66.5%	59.5%	NS
DENOSUMAB (PROLIA®)	61.7%	27%	0,00

NS: No significativo

Tabla 5.14 . Tabla del conocimiento de los encuestados sobre los diferentes bisfosfonatos y anticuerpos monoclonales incluidos en la encuesta, con sus diferencias estadísticas.

Sorprende el bajo conocimiento que los dentistas en ejercicio reconocieron tener del ácido zoledrónico en comparación con los estudiantes y, por otra parte el bajo conocimiento de los estudiantes sobre el Denosumab, en comparación con los dentistas.

En cuanto al grado de conocimiento de las guías para el tratamiento de la MRONJ no observamos diferencias significativas entre los alumnos y los dentistas, ni tampoco en la variable el *tratamiento por estadios de las osteonecrosis (Tabla 5.15)*.

GRUPOS	NÚMERO ALUMNOS	NOTA MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA
ESTUDIANTE	52	8	3,15
DENTISTA PÚBLICO	32	6,56	2,81
DENTISTA PRIVADO	136	6,38	3,04

AAOMS = Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales

SECOM = Sociedad Española de Cirujanos Orales y Maxilofaciales

SEIOMM = Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral

Tabla 5.15 . Tabla del grado de conocimiento de las guías para el tratamiento de la MRONJ.

En

relación a los supuestos prácticos (Tabla 6.10) relacionados con las exodoncias, cirugía de implantes, tratamiento periodontal (Fase básica) la nota media obtenida por el grupo de estudiantes fue de 8 puntos. Los dentistas con actividad pública obtuvieron una nota de 6,56 puntos y aquellos cuya actividad laboral era exclusivamente privada alcanzaron una nota de 6,38 puntos.(Tabla 5.16)

ENCUESTADOS	GUIA AAOMS	GUIA SECOM	GUIA SEIOMM	NO CONOCE NINGUNA GUIA
ESTUDIANTES	21,6%	29,7%	0%	48,6%
DENTISTAS PÚBLICO	12,5%	65,6%	0%	21,9%
DENTISTAS PRIVADO	11,2%	47,8%	2,2%	38,8%

Tabla 5.16 . Tabla la nota media obtenida de cada grupo de estudio.

Significativamente ($p=0,012$) los estudiantes de quinto curso del grado de odontología obtuvieron una puntuación superior a la de los dentistas con actividad privada. No observamos diferencias significativas entre los estudiantes y los dentistas con actividad pública ($p=0,14$), ni entre estos y aquellos que realizan una actividad privada ($p=0,955$) (Tabla 5.17).

NotaFinal	Scheffé	Estudiante de 5°				
		Público		1,43750	,72626	,144
		Privado		1,61765(*)	,55542	,016
		Estudiante de 5°		-1,43750	,72626	,144
		Privado		,18015	,59473	,955
		Estudiante de 5°		-1,61765(*)	,55542	,016
		Público		-,18015	,59473	,955
		Público		1,43750	,72626	,147
		Privado		1,61765(*)	,55542	,012
		Estudiante de 5°		-1,43750	,72626	,147
		Privado		,18015	,59473	1,000
		Estudiante de 5°		-1,61765(*)	,55542	,012
		Público		-,18015	,59473	1,000

Tabla 5.17 .En rojo se remarca los valores significativos en la puntuación final observados entre dentistas y estudiantes.

Finalmente las tablas 5.18 y 5.19 pormenorizan las respuestas correctas en los supuestos prácticos planteados y las comparaciones entre estudiantes y dentistas de ámbito privado y público.

PROCEDIMIENTO	BF Oral < 3 Años	BF Oral > 3 Años	BF IV
	(%) Respuesta correcta	(%) Respuesta correcta	(%) Respuesta correcta
	<i>P</i> -value	<i>P</i> -value	<i>P</i> -value
EXODONCIA	Llevar a cabo el tratamiento Estudiantes : 51.4% Dentistas Privados: 44% No Significativo	Suspender el BF 3 meses Estudiantes :68.6% Dentistas Privados: 57.4% No Significativo	No tratar Estudiantes : 78.9% Dentistas Privados : 57.1% <i>P</i>-value = 0.031
IMPLANTES	Llevar a cabo el tratamiento Estudiantes : 76.3% Dentistas Privados : 71% <i>P</i>-value = 0.011	Suspender el BF 3 meses Estudiantes: 52.8% Dentistas Privados : 26.7% <i>P</i>-value = 0.014	No tratar Estudiantes : 64.9% Dentistas Privados : 39.8% No Significativo
TRATAMIENTO PERIODONTAL (Raspado y alisado periodontal)	Llevar a cabo el tratamiento Estudiantes : 67.6% Dentistas Privados : 66.2% No Significativo	Llevar a cabo el tratamiento Estudiantes : 55.6% Dentistas Privados : 48% No Significativo	Llevar a cabo el tratamiento Estudiantes : 62.2% Dentistas Privados : 47% No Significativo
TRATAMIENTO DE CONDUCTOS	Llevar a cabo el tratamiento Estudiantes : 84.2% Dentistas Privados : 75.2% No Significativo	Llevar a cabo el tratamiento Estudiantes : 78.4% Dentistas Privados : 66.4% No Significativo	Llevar a cabo el tratamiento Estudiantes : 78.9% Dentistas Privados : 66.2% No Significativo

Tabla 5.18. Guía de actuación ante procedimientos dentales en pacientes que toman BFs y porcentaje de aciertos en los encuestados del grupo Estudiantes y el grupo Dentistas Privados con su significación.

PROCEDIMIENTO	BF Oral < 3 Años (%) Respuesta correcta P-value	BF Oral > 3 Años (%) Respuesta correcta P-value	BF IV (%) Respuesta correcta P-value
EXODONCIA	<p>Llevar a cabo el tratamiento</p> <p>Estudiantes: 51.4% Dentistas Públicos: 50%</p> <p>No Significativo</p>	<p>Suspender el BF 3 meses</p> <p>Estudiantes :68.6% Dentistas Públicos : 62.5%</p> <p>No Significativo</p>	<p>No tartar</p> <p>Estudiantes : 78.9% Dentistas Públicos : 50%</p> <p>P-value =0.041</p>
IMPLANTES	<p>Llevar a cabo el tratamiento</p> <p>Estudiantes : 76.3% Dentistas Públicos : 62.5%</p> <p>P-value = 0.029</p>	<p>Suspender el BF 3 meses</p> <p>Estudiantes : 52.8% Dentistas Públicos : 21.9%</p> <p>No Significativo</p>	<p>No tartar</p> <p>Estudiantes : 64.9% Dentistas Públicos : 37.5%</p> <p>No Significativo</p>
TRATAMIENTO PERIODONTAL (Raspado y alisado periodontal)	<p>Llevar a cabo el tratamiento</p> <p>Estudiantes : 67.6% Dentistas Públicos : 68.8%</p> <p>No Significativo</p>	<p>Llevar a cabo el tratamiento</p> <p>Estudiantes : 55.6% Dentistas Públicos : 53.1%</p> <p>No Significativo</p>	<p>Llevar a cabo el tratamiento</p> <p>Estudiantes : 62.2% Dentistas Públicos : 50%</p> <p>No Significativo</p>
TRATAMIENTO DE CONDUCTOS	<p>Llevar a cabo el tratamiento</p> <p>Estudiantes : 84.2% Dentistas Públicos : 68.8%</p> <p>No Significativo</p>	<p>Llevar a cabo el tratamiento</p> <p>Estudiantes : 78.4% Dentistas Públicos : 65.6%</p> <p>No Significativo</p>	<p>Llevar a cabo el tratamiento</p> <p>Estudiantes : 78.9% Dentistas Públicos : 65.6%</p> <p>No Significativo</p>

Tabla 5.19. Guía de actuación ante procedimientos dentales en pacientes que toman BFs y porcentaje de aciertos en los encuestados del grupo Estudiantes y el grupo Dentistas Públicos con su significación.

6.DISCUSIÓN

6.1 SUBESTUDIO I:

Tal y como quedó reflejado en el apartado del estado actual de la cuestión, los tres protagonistas de las MRONJs (enfermos, médicos prescriptores y dentistas) parecían tener un preocupante desconocimiento sobre la medicación y su implicación en el desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares^{110,111,112}.

El objetivo principal en este subestudio era el de obtener una evaluación cuantitativa sobre los conocimientos y capacidad de resolución clínica de las MRONJs de los alumnos de la CLUO de la Universidad de Oviedo.

Desde hace más de 17 años se ha puesto en evidencia la intrínseca relación que existe entre la salud general y la salud oral (Alzheimer, anemia, aterosclerosis, enfermedad de Crohn, diabetes, disfunción eréctil, infarto agudo de miocardio, osteoporosis, etc.). Sin embargo, el papel del dentista en el tratamiento de esta repercusión general de las enfermedades bucodentales no acaba de asentarse.¹¹⁴

En la literatura revisada, si bien existen trabajos que comparan los conocimientos de los estudiantes de odontología con los dentistas en ejercicio^{115,116}, no hemos encontrado ningún trabajo que específicamente refiera una puntuación objetiva sobre los conocimientos sobre las MRONJ que los estudiantes de odontología adquieren durante su formación universitaria.

Duarte et al.¹¹⁷ publicaron un trabajo sobre una serie de casos de MRONJs diagnosticados y tratados en una facultad de odontología brasileña. Entre enero de 2004 a diciembre de 2011 y sobre una población de 2342 nuevos pacientes recogieron 13 casos de MRONJ. En este estudio, sin embargo, no se detalla ni tampoco se analiza el papel que los estudiantes de la facultad tuvieron en el manejo de estos pacientes.

También en Brasil, Lima et al.¹¹⁶ analizaron los resultados de un cuestionario entre dentistas y estudiantes de odontología (87% universidades públicas; 49% del último año del Grado). Los 100 cuestionarios cumplimentados por los estudiantes pusieron en evidencia que el 75% de ellos desconocía los nombres (genéricos o comerciales) de los principales bisfosfonatos, y lo que es peor, el 58% desconocían que las MRONJ eran una complicación oral relacionada con la ingesta de antiresortivos.

En nuestro país el único trabajo publicado, que nosotros sepamos, sobre los conocimientos de las MRONJs por parte de los alumnos del Grado de Odontología se publicó en la Universidad de Murcia¹¹⁵ e incluía a 60 estudiantes. El 30% de ellos conocía las indicaciones correctas de los bisfosfonatos, pero sólo el 13,3% admitió saber de la existencia de guías clínicas para el tratamiento de las MRONJ.

A pesar de esta información preliminar nuestra hipótesis de trabajo fue que el conocimiento sobre las MRONJ por parte de los alumnos de la CLUO era alto. Establecimos esta hipótesis confiando en la premisa de que el trabajo investigador previo sobre las osteonecrosis de los maxilares realizado en la Facultad de Odontología de la Universidad de Oviedo ^{4,65,66,100} conllevaría una mejor formación de los alumnos sobre este tema.

En España la primera serie de casos sobre las ONJ publicada en una revista internacional data del año 2005¹¹⁶. Recoge la información sobre 10 pacientes oncológicos que sufrieron esta complicación. La segunda serie internacional obtenida en nuestro país fue elaborada en el Principado de Asturias en el año 2008⁶⁵. En este estudio se analizaban 21 pacientes (uno de ellos con osteoporosis) y recogía la experiencia sobre esta patología entre los años 2004-2007 en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Ni la puntuación global (4 puntos) ni la obtenida tras dividir a los alumnos en dos grupos, preclínico (2,48 puntos) y clínico (6 puntos), nos permite dar como válida la hipótesis planteada. Con todo ello, la metodología aplicada nos ha permitido identificar las áreas de mayor y menor conocimiento de los alumnos sobre la MRONJ.

En relación con la vía de administración y la indicación primaria del antiresortivo, con independencia del grupo de estudio (preclínico/clínico) que consideremos, parece claro que los pacientes oncológicos a tratamiento intravenoso son mejor manejados por parte de los alumnos que aquellos enfermos con osteoporosis que reciben un tratamiento vía oral. Dentro de estos últimos, el mayor desconocimiento afecta a los pacientes cuya ingesta del bisfosfonato es menor de 3 años.

En relación con las diferentes especialidades odontológicas, la cirugía oral (exodoncia) es el procedimiento que los alumnos mejor manejan a la hora de tratar a enfermos con riesgo de MRONJ. Por contra, la periodoncia (fase básica: raspados y alisados radiculares) es la especialidad en la que parecen tener un menor conocimiento.

Con respecto al trabajo publicado en la Facultad de Odontología de la Universidad de Murcia¹¹⁵, el porcentaje de alumnos de la CLUO que conocían las indicaciones de la medicación fue sensiblemente mayor (84,4% vs 30%). También fue mayor el conocimiento sobre osteonecrosis en general que tenían los alumnos de Oviedo (75%) con respecto a los de Murcia (50%).

Estos resultados deben contemplarse teniendo en consideración los 8 años de diferencia que hay entre ambos estudios y por ello deben entenderse como esperables. Por otra parte, en los dos estudios, el alendronato fue el bisfosfonato más conocido por los encuestados.

El 46,67% de los alumnos de Murcia¹¹⁵ y el 85,2% de los alumnos de Oviedo admitieron la utilización de internet como principal herramienta de actualización sobre las osteonecrosis químicas.

Esta observación puede tener, en nuestra opinión, alguna limitación. Fox y Duggan¹¹⁹ señalan que el 35% de los americanos adultos utilizan internet como fuente de conocimiento médico. Por ello resulta crucial conocer el valor científico que pueden tener las diferentes *websites* sobre salud humana. En este sentido se han desarrollado en los últimos años diferentes herramientas que pretenden evaluar la calidad y fiabilidad de los contenidos de las diferentes webs a las que *Google Search* permite acceder. La más práctica de ellas es la *Health On the Net* (HON), organización auspiciada por la OMS.

Utilizando las palabras clave “osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos” (en español) se pueden obtener 32.200 resultados. Revisando los 50 primeros enlaces se puede comprobar que la mayoría hace referencia a artículos científicos publicados sobre el tema en castellano. Sin embargo menos del 10% tiene un código positivo en HON.

Otra observación inesperada en nuestros resultados fue que hasta el 80% de los alumnos desconocen el tratamiento por estadios de las osteonecrosis y el 73% no conocía ninguna guía clínica sobre la patología. Esta información nos obliga a plantearnos una mejora en la enseñanza sobre las osteonecrosis químicas en nuestro ámbito docente.

En un reciente trabajo¹²⁰ sobre la actitud de 53 oncólogos en relación con los bisfosfonatos y las osteonecrosis de los maxilares, sólo el 39,6% de los especialistas remitían a sus enfermos a los dentistas antes del inicio del tratamiento. El 32,1% de los oncólogos remitía a sus pacientes a un especialista de la salud oral cuando la osteonecrosis ya estaba establecida. La suspensión temporal del medicamento (*drug holiday*) se recomendó por el 52,8% de los especialistas en oncología médica, sin embargo sólo el 11,3% propuso la suspensión inmediata y a largo plazo del antiresortivo.

6.1.1 PERSPECTIVAS FUTURAS:

Los resultados obtenidos en el presente estudio apuntan hacia el hecho de que la formación en el Grado de Odontología sobre las osteonecrosis químicas de los maxilares es, en nuestro medio, susceptible de mejora. Apenas existe información sobre esta cuestión en otras facultades de odontología nacionales o extranjeras, por lo que las comparaciones son poco consistentes. Por todo ello parece oportuno, modificar los contenidos docentes sobre MRONJ en nuestro medio y promover la resolución de la encuesta en otras facultades del país.

6.2 SUBESTUDIO II:

Quince años después de la primera información científica sobre la asociación entre bisfosfonatos y osteonecrosis de los maxilares y siete desde la utilización en España del denosumab para el tratamiento de la osteoporosis y de las metástasis óseas, el conocimiento y el manejo de los pacientes a tratamiento con estos antiresortivos continúa generando incertidumbre. Diferentes comités y asociaciones nacionales^{66,121} e internacionales^{60,67,122} han ido elaborando varios documentos de consenso con el objetivo de servir como guía para el manejo clínico de los pacientes a tratamiento con antiresortivos o con osteonecrosis establecidas provocadas por los mismos.

En la Universidad de Oviedo los alumnos que iniciaron su formación en el grado de odontología en el curso 2010-2011 (final: 2015), constituyeron la primera promoción de Bolonia y la principal fuente de valoración de los cambios derivados de su proceso formativo. Aún es pronto para ello, pero parece que en los contenidos “reales” de los Planes de Estudio implementados tras el impulso de Bolonia, tanto en el grado de Medicina como en el de Odontología mantienen diferencias que impiden una cohesión entre universidades no solo a nivel Europeo, sino también dentro de un mismo país. Estas diferencias no son solo de contenidos, también en la temporalización de los mismos. A este respecto en diciembre de 2017 se publicó el trabajo: *The Graduating European Dentist: A New Undergraduate Curriculum Framework*¹²³. Con esta nueva propuesta los autores enmarcan la formación europea del dentista por cuatro dominios:

1. Profesionalización
2. Práctica clínica segura y efectiva
3. Cuidado centrado en el paciente
4. Odontología en la sociedad

Con ello pretenden mejorar la percepción de que el recién graduado en odontología se considere como un “principiante inseguro”. Para vencer este planteamiento se hace una apuesta atrevida que parte de un principio: la formación no puede ser impartida en centros que no garanticen un apropiado alcance de las competencias buscadas. Se estipula como obligatorio que las diferentes facultades de odontología de Europa aseguren que todas sus políticas, procedimientos y protocolos estén actualizados y alineados con una base de evidencia contemporánea. Cada vez más, las instituciones docentes en odontología deben establecer criterios claros para la promoción de sus profesionales por el impacto de su enseñanza (como fuente de atracción de nuevos alumnos), becas, reconocimiento profesional e innovación, con independencia de su rendimiento investigador.

Similarmente, en los Estados Unidos¹²⁴ y dentro del proyecto denominado “*Advancing Dental Education in the 21st Century*” se pretende hacer frente a la evolución que la formación en odontología tiene planteada desde este momento hasta el año 2040. Para superar estos desafíos, el

graduado dental necesitará habilidades tales como conocimiento en odontología básica y clínica, competencia técnica, habilidades de pensamiento crítico para el aprendizaje permanente, valores éticos y profesionales, capacidad para realizar una práctica actualizada, responsabilidad social y capacidad para trabajar en un entorno colegial intra e interprofesional.

En este marco internacional resulta sorprendente la falta de trabajos científicos que evalúen la adquisición de conocimientos y habilidades por parte de los alumnos de odontología en las diferentes facultades en relación con las MRONJ. Si existe información sobre otros contenidos del grado de odontología relacionados con la implantología, la periodoncia, la utilización de antibióticos o la repercusión sistémica de la patología oral^{125,126,127}.

Tampoco existen muchos trabajos que investiguen la influencia que los cambios en los contenidos docentes pueden generar sobre el conocimiento o la práctica odontológica por parte de los alumnos en formación. Recientemente de Azevedo et al¹²⁸ publicaron un trabajo realizado sobre 48 alumnos de la Facultad de Odontología de Pelotas (Brasil) que tenía como objetivo evaluar si un incremento en la formación sobre anatomía dental se acompañaba de una mejoría en los resultados del tallado dental. Observaron que si bien se producía un incremento en el conocimiento, este no se acompañaba de una mejoría en los resultados preclínicos del tallado dental que realizaban los alumnos de la muestra.

Los alumnos del grado de odontología de la CLUO reciben una información parcelar sobre MRONJ en el 2º curso (farmacología), 3º curso (Cirugía Oral I: Contraindicaciones de la exodoncia) y específica en el 4º curso (Cirugía Oral II : Osteonecrosis química de los maxilares).

El propósito del presente estudio era el de evaluar si un incremento de los conocimientos docentes sobre MRONJ se acompaña de una mejora en los conocimientos y habilidades sobre la materia en nuestros alumnos.

Para ello se incrementó la información sobre MRONJ en segundo curso (Farmacología, 1 hora), en cuarto curso (Cirugía oral II, 2 horas) y quinto curso (Integrada de adultos, 1 hora). Independientemente se procedió a instaurar en los contenidos correspondientes a los Trabajos de Fin de Grado un bloque temático relacionado con las MRONJs.

La nota media en la resolución de los supuestos prácticos de los alumnos que recibieron estos cambios fue de 5,67 puntos (máximo 12 puntos), frente a los 4 puntos obtenidos por los alumnos que no recibieron una formación docente mejorada (diferencia con significación). Sin embargo el grado de conocimiento sobre MRONJ, tipo de indicaciones y conocimiento de los principales bisfosfonatos fue similar entre ambos grupos, así como su baja preferencia por la utilización de revistas científicas como fuente de información sobre la materia.

No obstante, y en nuestra opinión, los cambios docentes introducidos posibilitaron dos importantes mejoras en el grupo experimental: un mayor conocimiento de las diferentes guías clínicas para el estadiaje de las MRONJ (especialmente internacionales) y un mayor reconocimiento del denosumab como fármaco vinculado a las osteonecrosis.

Si comparamos los resultados del presente trabajo ¹²⁹ con los obtenidos por Lima et al ¹¹⁶ con los estudiantes de Grado de Odontología de la Facultad de Pernambuco (Brasil) podemos considerar, que la formación sobre MRONJ es en la CLUO de la Universidad de Oviedo superior.

El 86% de los estudiantes brasileños desconocían los nombres comerciales de los principales bisfosfonatos, con la importancia que esta ignorancia representa a la hora de hacer una apropiada historia clínica, ¹¹⁶ por otra parte el 54% de ellos desconocían las indicaciones de los bisfosfonatos.

Hoy por hoy la mejor medida para el tratamiento de las MRONJs es evitar que se produzcan ¹³⁰. La eficacia de las medidas preventivas está intrínsecamente relacionada con el conocimiento de las MRONJs. Vescovi et al. ¹³¹ en su estudio multicéntrico retrospectivo que incluía 567 pacientes con MRONJ observaron que el 63,8% de las osteonecrosis tenían como antecedente la realización de una cirugía dentoalveolar.

Por ello no deja de ser sorprendente que según algunos autores, hasta el 71,1% de los dentistas desconozcan el importante papel que una exodoncia puede desempeñar a la hora de desencadenar una osteonecrosis. ¹³²

Parece pues de suma importancia procurar una formación completa y actual sobre MRONJ a los estudiantes de odontología como futuros profesionales en cuyas manos estará la prevención de esta complicación.

En el presente trabajo, con sus limitaciones, se pone de manifiesto que pequeñas modificaciones en los contenidos docentes sobre MRONJ se acompañan de mejoras objetivas en el manejo práctico de esta complicación.

6.2.1 PERSPECTIVAS FUTURAS:

La información obtenida con este trabajo nos conduce a evaluar las posibles diferencias en los conocimientos sobre MRONJ entre los alumnos de quinto curso del Grado de Odontología y los dentistas con ejercicio profesional en nuestro medio.

Por otra parte también podría tener interés identificar la existencia de posibles diferencias en los conocimientos sobre el tema entre los alumnos con acceso directo a la formación y aquellos que proceden de otros grados y otros ciclos formativos. Que nosotros sepamos el único trabajo de estas características publicado es el de Alí et al ¹³³ en el Reino Unido. Estos autores comparan los resultados académicos entre alumnos de odontología con acceso directo a la formación, y otros que inician su formación odontológica teniendo previamente otros estudios (medicina, enfermería,

etc.). Concluyen que si bien durante los tres primeros años de formación los estudiantes con títulos previos alcanzan un mayor rendimiento académico, al final del proceso formativo no parecen existir diferencias.

6.3 SUBESTUDIO III:

En los últimos años la repercusión de la patología oral sobre las enfermedades sistémicas y viceversa es objeto de múltiples revisiones¹¹⁴. Por ello, nadie discute que para mejorar la salud general de la población se precisa una apropiada colaboración entre los profesionales sanitarios: médicos y dentistas.

En España y en la mayor parte del mundo, la organización profesional y educativa de médicos y dentistas está muy distanciada¹³⁴. En un trabajo realizado en Alemania¹³⁵ sobre la colaboración entre dentistas y médicos generales, se percibe que a los clásicos temas sobre anticoagulación y diabetes, se ha añadido uno nuevo: los bisfosfonatos. Sin embargo en este estudio también se recoge la existencia de una desconfianza profesional mutua y por parte de los médicos también, una falta de iniciativa de colaboración con los dentistas.¹³⁵

Por otra parte, hoy sabemos que el mayor o el menor grado de salud oral depende de la fuente de conocimiento que reciba el paciente. Cuando la información procede de los dentistas, la salud oral es significativamente mayor que la que presenta aquella población que se informa por internet, familia o grupo de amigos.¹³⁶

En consecuencia los dentistas deben de tener una apropiada información sobre los aspectos médicos de su profesión y esta información se acompañará de una mejora en la salud de sus pacientes. En la mayor parte de los estudios de grado en odontología en Europa los contenidos (médicos) de la formación no alcanzan el 10% del currículum académico.¹³⁵

Los resultados de nuestro estudio muestran que la puntuación obtenida en la resolución de casos prácticos por los estudiantes de la CLUO fue mayor que por la de los dentistas (con significación frente al grupo de dentistas con actividad privada). Estas diferencias se sustentaban por un mejor manejo clínico por parte de los alumnos de los pacientes a tratamiento intravenoso con el antiresortivo que precisaban de una exodoncia y en la cirugía implantológica de aquellos enfermos que recibieron bisfosfonatos orales durante un tiempo inferior a los 3 años. Estos resultados pueden justificarse por dos razones:

1. El relativamente bajo porcentaje de conocimiento de los dentistas del ácido zoledrónico (63,5%) frente al de los estudiantes (97,3%).
2. Diferentes autores coinciden en señalar que las mayores dificultades en el manejo de los pacientes con riesgo de osteonecrosis química se da con los pacientes de menos de 3 años de tratamiento.

Sin embargo, algunas de las variables examinadas en nuestro trabajo mostraron resultados más favorables a favor de los dentistas en ejercicio profesional. Por ejemplo el reconocimiento de la existencia de guías clínicas para el manejo de las MRONJ fue mayor por parte de los dentistas que

por los alumnos de quinto curso del Grado. No obstante la mayoría de los dentistas empleaban la guía propuesta por la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), que si bien es más detallada que otras, no está actualizada desde su publicación. En cambio un mayor porcentaje de alumnos conocía la guía propuesta por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS), actualizada en el año 2014 (Anexo 3).

Por otra parte y de manera sorprendente, un significativo mayor porcentaje de dentistas conocían el denosumab como agente desencadenante de osteonecrosis, con respecto a los estudiantes.

Para la discusión de nuestros resultados revisaremos la bibliografía existente dividida en dos bloques:

1. Trabajos que comparan los conocimientos sobre las MRONJ entre alumnos y dentistas en ejercicio.
2. Trabajos que analizan los conocimientos sobre las MRONJ por parte de los dentistas en ejercicio.

1. Trabajos que comparan los conocimientos sobre MRONJ entre alumnos y dentistas:

Cronológicamente hemos analizados los siguientes artículos:

En el año 2010 López-Jorner et al.¹¹⁵ publicaron el primer trabajo con similares características al presente estudio. Compararon los conocimientos sobre las BRONJs entre alumnos y dentistas en Murcia. Observaron que internet era la principal fuente de conocimiento para ambos grupos, y que el alendronato era el bisfosfonato más conocido. Estos resultados coinciden con nuestro estudio, con la diferencia de que los dentistas de nuestra encuesta mostraron una menor preferencia por internet como fuente de formación. En sus resultados los conocimientos de los dentistas sobre las BRONJs eran superiores a los de los alumnos. Esta observación es diferente a la explicitada en nuestros resultados. En nuestra opinión, existen tres razones que justifican esta divergencia:

- 1) En el presente estudio se realizó por primera vez una evaluación cuantitativa del conocimiento sobre MRONJ sustentada por la capacidad en la resolución de supuestos prácticos por parte de los dentistas y de los alumnos. A nuestro criterio, esta forma de evaluación resulta más objetiva.
- 2) En nuestro trabajo, la comparación se realizó entre dentistas y alumnos del 5º curso del grado (eliminando a los estudiantes de cursos inferiores) por lo que el presumible conocimiento de los alumnos debería ser mayor.

- 3) Es más que posible que por la repercusión clínica relacionada con las MRONJs la formación sobre el tema en las facultades de odontología se haya incrementado en los últimos siete años.

En el año 2011 Bauer et al.¹³⁸ publicaron un trabajo que pone de relieve que la información sobre los antiresortivos que reciben los enfermos que los ingieren es muy limitada (muchos la obtienen por la lectura del prospecto). A pesar de saber que el paciente estaba bajo tratamiento con bisfosfonatos, el 80% de los dentistas mantuvieron sus tratamientos sin modificaciones.

En el año 2015 de Lima et al.¹¹⁶ publican el segundo trabajo de similares características a nuestro estudio, realizando una encuesta entre estudiantes de odontología y dentistas en Brasil. De manera alarmante observaron que el 84.6% de los dentistas y el 86% de los estudiantes no conocían los nombres comerciales de los bisfosfonatos. El 65.4% de los dentistas (la mayoría de ellos generalistas) y el 54% de los estudiantes desconocían las indicaciones de los bisfosfonatos. Los dentistas que habían finalizado sus estudios más recientemente (menos de cinco años de la encuesta) tenían un mejor conocimiento sobre las BRONJs, que los que tenían más tiempo de ejercicio profesional. Estos resultados ponen de manifiesto, un menor conocimiento sobre MRONJ por parte de los alumnos y de los dentistas que el observado en nuestro estudio, pero coinciden en señalar que un mayor tiempo de ejercicio profesional se acompaña de un menor conocimiento sobre MRONJ. A este respecto en nuestro trabajo las diferencias en los conocimientos entre los dentistas se identificaron con un tiempo de ejercicio bastante superior (20 años) al referido por los autores brasileños.

2. Trabajos que analizan los conocimientos sobre MRONJ por parte de los dentistas en ejercicio:

Yoo et al.¹³² publicaron un trabajo sobre los conocimientos de los dentistas de Corea sobre BRONJ. Las fortalezas de este estudio se centraban en la selección aleatoria de los dentistas encuestados y en la utilización exclusiva de dos documentos internacionales de consenso^{97,122} como fuente de documentación. Sus interesantes resultados pusieron en evidencia que el 33,3% de los dentistas coreanos no incluían en la historia clínica previa a la cirugía información sobre la ingesta de antiresortivos.

Curiosamente hasta un 71,1% de los dentistas encuestados desconocían que la cirugía dentoalveolar fuera un importante factor desencadenante de las osteonecrosis en pacientes a tratamiento con bisfosfonatos.

Coincidiendo con el trabajo de otros autores¹¹⁶ observaron que, si bien los dentistas con un mayor número de años de experiencia profesional (>5 años) tenían una mayor experiencia clínica en pacientes con osteonecrosis, presentaban un nivel de conocimientos sobre la complicación inferior a la de los dentistas con menor experiencia (<5 años). Este trabajo concluye remarcando la

importancia de la educación sobre los bisfosfonatos como elemento clave para la prevención de las osteonecrosis, pero no establece formas concretas para ello, ni evalúa sus posibles efectos.

En el año 2014 Raj et al.¹³⁹ realizaron un estudio sobre el conocimiento de las MRONJs entre los médicos generales, los dentistas y los farmacéuticos de Australia. El 76% de los médicos generales y el 100% de los farmacéuticos encuestados admitieron que remitían a los dentistas los pacientes que iban a comenzar un tratamiento con bisfosfonatos. Sin embargo, esta información no coincide con la manifestada por los dentistas puesto que sólo el 5,3% de ellos admitió la referencia de estos enfermos por parte de los médicos generales. El 56% de los médicos generales, el 50% de los dentistas y el 53,8% de los farmacéuticos reconocieron no estar lo suficientemente informados sobre MRONJ. El 38,3% de los dentistas de este estudio desconocía la existencia de guías clínicas sobre la patología, porcentaje muy similar al obtenido entre los dentistas de nuestro trabajo. También existe una importante coincidencia en la naturaleza nacional de la guía clínica utilizada (en el caso de los dentistas australianos: *The Australian Dental Association*) y sobre el poco conocimiento de las guías internacionales americanas que, en este grupo de profesionales, no debería justificarse por una barrera lingüística.

En 2015 Bonetti et al.¹⁴⁰ publicaron el único estudio, que nosotros sepamos, sobre la importancia que las guías clínicas pueden tener sobre el manejo de las MRONJ. Para ello evaluaron el impacto de una guía clínica publicitada en el año 2011 "*Oral health management of patients prescribed bisphosphonates*" (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2011) sobre 420 dentistas de atención primaria en Escocia. Observaron que la mayor influencia positiva generada por la guía clínica se producía a los nueve meses de su divulgación, para progresivamente ir decreciendo su seguimiento y aplicación. A diferencia de este estudio, los dentistas de nuestro trabajo dispusieron de una guía clínica en castellano sobre la patología en el año 2008⁶⁶ y a pesar del tiempo transcurrido parecen mantener un cierto grado de adherencia a la misma.

También en el año 2015 los autores¹¹³ cuyo modelo de encuesta sirvió de base para la instrumentación de nuestro trabajo analizaron los conocimientos sobre MRONJ, entre los miembros del Real Colegio de dentistas de Ontario (Canadá). El porcentaje de respuestas obtenidas (vía e-mail) fue del 30% sobre la muestra total. El 60% de los encuestados tenían un adecuado conocimiento de la MRONJ, pero sólo el 23% utilizaba alguna guía clínica para su diagnóstico y tratamiento. El 50% de los dentistas refirió sentirse incómodo durante el tratamiento de una osteonecrosis química establecida por lo que el 63% lo referían a otros especialistas. En su análisis de regresión lineal observaron que, ni los años de experiencia laboral, ni el sexo del profesional, ni la especialización (con la excepción de los cirujanos orales y maxilofaciales que trabajaban en grandes centros urbanos) influían significativamente en los conocimientos y habilidades de los encuestados sobre MRONJ. Sin embargo si lo hacían la edad del dentista (mayores conocimientos entre los 25-34 años, menores conocimientos entre los 45-54 años) y el reconocimiento o no por parte del encuestado de sentirse cómodo tratando una osteonecrosis establecida. Aquellos que refirieron sentirse cómodos tenían un conocimiento significativamente mayor. Estos resultados son

de forma genérica equiparables a los observados en nuestro trabajo. Tal vez el menor tamaño de la muestra de nuestro estudio no permitió obtener un valor significativo en relación con la variable edad, pero en cambio observamos que aquellos dentistas con más de 20 años de experiencia laboral alcanzaban una menor puntuación en la resolución de los supuestos prácticos, a la par que los alumnos de 5º curso de grado alcanzaban una mayor puntuación que los dentistas. A diferencia del trabajo canadiense en nuestro estudio se compararon los conocimientos y habilidades entre los dentistas que trabajan en el sistema público y aquellos con actividad privada exclusiva. Aunque los primeros obtuvieron una mejor puntuación, las diferencias no eran significativas.

A lo largo de 2017 se han documentado diferentes trabajos sobre la cuestión.

Vinitzky-Brener et al.¹¹² publicaron un trabajo acerca de los conocimientos sobre BRONJ entre los dentistas de México. Las fortalezas de este trabajo se centraban en el carácter estatal de la muestra investigada (no aleatorizada). El 60,7% de los encuestados eran dentistas generales y el 29,8% eran especialistas (con un alto porcentaje de ortodoncistas). En este trabajo pese a que el 40,5% de los entrevistados afirmaron conocer el término BRONJ y el 34% reconoció haber leído algunos trabajos o asistido a alguna conferencia sobre el tema, sólo el 0,7% de los profesionales de la odontología demostraron realmente tener un conocimiento apropiado sobre BRONJ. Los autores concluyeron que el 99,3% de los dentistas mexicanos del estudio carecían de los conocimientos apropiados para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de las BRONJs. Como posibles soluciones planteaba un aumento de la difusión del tema en los congresos, la elaboración de guías nacionales actualizadas sobre el manejo de este tipo de pacientes y la inclusión de las BRONJ en los programas docentes pre y postgrado. También inciden en investigar sobre los conocimientos reales sobre las osteonecrosis que tienen los diferentes especialistas prescriptores de los aminobisfosfonatos.

Tanna et al.¹⁴¹ analizaron una encuesta sobre 129 dentistas generales de Inglaterra, observando que el 90% de ellos desconocían la implicación de otros medicamentos distintos de los bisfosfonatos en la presentación de osteonecrosis de los maxilares. Un poco más del 40% de los encuestados afirmaron realizar la exodoncia en pacientes que ingerían bisfosfonatos orales en sus centros de salud, admitiendo como principal limitación para esta práctica la inexistencia de protocolos de tratamiento claros. Para estos autores, la exodoncias simples en este grupo de pacientes, deben realizarse en los centros de salud, siempre que se incremente la formación sobre la complicación y se establezcan protocolos claros para identificar al paciente de riesgo.

En resumen, toda la literatura revisada coincide sobre la necesidad de incrementar la formación sobre MRONJ entre los dentistas. En nuestra opinión el primer paso para mejorar la formación sobre MRONJ debe iniciarse durante los estudios de grado, y una capacitación apropiada en el manejo de estos pacientes al final de los estudios de odontología debe ser uno de los principales objetivos para alcanzar una mejora en la disminución de los casos de MRONJ. Los resultados de nuestro estudio nos permiten concluir que si bien el conocimiento sobre MRONJ entre los profesionales de la salud oral encuestados es aceptable, existen cinco áreas de mejoras en nuestro entorno, que podemos definir por las siguientes variables:

- Área de mejora: Vía de administración intravenosa. Paciente de alto riesgo de osteonecrosis.
- Área de mejora: Dentistas con más de 20 años de ejercicio profesional.
- Área de mejora: Contenidos vinculados con MRONJ e implantes y periodoncia.
- Área de mejora: Implementación de guías clínicas actualizadas.
- Área de mejora: Promoción del acceso a la formación a través de revistas científicas.

6.3.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

Una de las más importantes limitaciones del presente estudio es la exclusiva inclusión de profesionales de la salud oral del Principado de Asturias. Sería deseable disponer de una información similar procedente de otras Comunidades al objeto de poder perfilar a nivel nacional el estado de conocimiento sobre MRONJ, por parte de los dentistas de nuestro país.

De otra parte, aunque el porcentaje de respuestas obtenido por parte de los dentistas es congruente con el esperado en la bibliografía, no debe descartarse la existencia de un sesgo. Es posible que los profesionales con más conocimiento sobre el tema participaran con mayor interés (pese al anonimato) en el estudio.

Por último se precisa una información de similares características que incluya a médicos generales o especialistas, enfermeras y farmacéuticos.

Por todo ello, en nuestra opinión, esta línea de trabajo tiene posibilidades de desarrollo futuro.

7.CONCLUSIONES

7.1 SUBESTUDIO I:

1. La nota media obtenida por los 92 alumnos de nuestra encuesta sobre MRONJ en el curso 2015-2016 fue de 4 puntos (máximo 12 puntos).
2. Significativamente, los alumnos de los cursos clínicos obtuvieron una puntuación mayor (6,08 puntos) que los preclínicos (2,48 puntos). El mayor incremento de la puntuación se produjo en los alumnos de 4º curso del Grado de Odontología.
3. Aunque el 75% de los encuestados refirió tener conocimientos sobre las MRONJ (especialmente vinculadas a los bisfosfonatos), sólo el 27% conocía la existencia de guías clínicas para su tratamiento.

7.2 SUBESTUDIO II:

1. La nota media obtenida por los 83 alumnos del grupo experimental (con mejoras docentes) fue de 5,67 puntos, significativamente superior ($p=0,007$) que la de los alumnos del grupo control (4 puntos).
2. La significación en esta diferencia se alcanza entre los alumnos de los cursos clínicos (8,2 puntos: grupo experimental frente a 5 puntos: grupo control), período en el que las mejoras docentes introducidas fueron más intensas.
3. Significativamente, los encuestados del grupo experimental conocían en mayor proporción alguna guía sobre las MRONJ y el denosumab con respecto a los alumnos del grupo control.

7.3 SUBESTUDIO III:

1. La nota media obtenida por los alumnos del 5º curso del Grado de Odontología (8 puntos) fue significativamente mayor que la obtenida por los dentistas con actividad privada (6,38 puntos) en nuestro medio.
2. No observamos diferencias significativas entre las notas medias de los alumnos de 5º curso del Grado de Odontología y los dentistas con actividad pública (8 puntos frente a 6,56 puntos).

3. Significativamente, un mayor porcentaje de dentistas conocía el denosumab como fármaco vinculado a las MRONJ. Por el contrario y también de manera significativa, un mayor porcentaje de alumnos conocía el ácido zoledrónico como medicamento de riesgo.
4. Aunque los dentistas conocían en mayor proporción la existencia de guías clínicas sobre las MRONJ (especialmente aquellos con actividad privada) que los alumnos, estas diferencias no eran significativas.
5. Los dentistas con más de 20 años de ejercicio alcanzan una puntuación significativamente menor en la resolución de los casos prácticos sobre MRONJ.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Schaffler MB. Role of bone turnover in microdamage. *Osteoporos Int.* 2003;14 (Suppl 5):73–7.
2. Martin T, Gooi JH, Sims NA. Molecular mechanisms in coupling of bone formation to resorption. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009;19:73–88.
3. Bruzzaniti A, Baron R. Molecular regulation of osteoclast activity. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7:123–39.
4. Pelaz A. Tesis Doctoral “Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos en el principado de Asturias. Caracterización clínica y evolutiva. Diagnóstico por la imagen, análisis densitométrico y microtomografía computerizada”. Universidad de Oviedo. Oviedo; 2013.
5. Lavigne SE, Gutenkunst LS, Williams KB.: Effects of tartar-control dentifrice on tooth sensitivity: a pilot study. *Journal of Dental Research.* 1997;71:105–111.
6. Onishi T, Kobayashi I, Onishi Y, Kawashima T, Muramoto H, Nakamura H, Nagata Y, Umezawa S, Niwa A. Evaluating Microvascular Obstruction After Acute Myocardial Infarction Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging and 201-Thallium and 99m-Tc-Technetium Pyrophosphate Scintigraphy. *Circ J.* 2010;74:2633–2640.
7. Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention and Treatment. Second Edition. Quintessence Publishing Co, Inc. Canada; 2011.
8. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des.* 2003;9:2643–2658.
9. Rogers MJ, Gordon NP, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer.* 2000;15:2961–2978.
10. Bellido T., Plotkin L. Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservations of osteoblast and osteocyte viability. *Bone.* 2011;49: 50-55.
11. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J.Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296:235–242.
12. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761.
13. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115-1118.
14. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62:527-534.
15. Senel FC, Duman MK, Muci E, Cankaya M, Pampu AA, Ersoz S, Gunhan O. Jaw bone changes in rats after treatment with zoledronate and pamidronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(3):385-91.
16. Morote J, Planas J. Pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata sometidos a deprivación androgénica. *Actas Urológicas Españolas* 2011;35:232–239.
17. Papapoulos SE. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Principles and efficacy. *Ann Med Interne.* 2000;151:504–510.
18. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-1045.
19. Silverman SL. Paget disease of bone: therapeutic options. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:299–305.
20. Matthew T. Drake, Bart L. Clarke, Sundeep Khosla. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83:1032-1045.
21. Poole KES, Compston JE. Osteoporosis and its management. *BMJ* 2006;333:1251–1256.

22. Anderson KC . Multiple myeloma. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5:118–147.
23. Kyle RA. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol. 2007;25:2464–2472.
24. Lacy MQ et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2006;81:1047–1053.
25. Harrosseau JL. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 18 Suppl 2007;2:44–6.
26. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev. 2001;27:165–176.
27. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med. 2004; 350:1655–1664.
28. Mehrotra B. Bisphosphonates—Role in Cancer Therapies. J Oral Maxillofac Surg 67:19–26, 2009.
29. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011;18:339–346.
30. De Sarro A, Minutoli L. Pharmacology: Mechanism of Action of Bisphosphonates. In: Saverio de Ponte F, ed. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw. A Multidisciplinary approach. 1st ed. 2012:13–21.
31. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis (Freedom trial). N Engl J Med. 2009;20;361(8):756-65.
32. Mc Clung et al. AMG 162 Bone loss study group: Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2006;23:821-31.
33. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:3540-3545.
34. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell. 1998;93:165-176.
35. Simonet WS et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell. 1997;89:309-319.
36. P.J. Bekker,D.L. Holloway,A.S. Rasmussen,R. Murphy,S.W. Martin,P.T. Leese. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women J Bone Miner Res. 2004;19:1059-1066.
37. M.C. Peterson,B.J. Stouch,S.W. Martin,P.D. Miller,M.R. McClung,L. Fitzpatrick. The pharmacokinetics of denosumab (AMG 162) following various multiple subcutaneous dosing regimens in postmenopausal women with low bone mass. J Bone Miner Res.2005;20:293.
38. E.D. Lobo,R.J. Hansen,J.P. Balthasar. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics Pharm Sci. 2004;93:2645-2668.
39. D.L. Kendler,C. Roux,C.L. Benhamou,J.P. Brown,M. Lillstol,S. Siddhanti. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapyJ Bone Miner Res. 2010;20:72-81.
40. Genant,K. Engelke,D.A. Hanley,J.P. Brown,M. Omizo,H.G. Bone. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral densityBone. 2010;47:131-139.

41. P.J. Bekker, D.L.Holloway, A.S. Rasmussen, R. Murphy, S.W. Martin, P.T. Leese. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059-1066.
42. Ficha técnica de Prolia®[Internet]. European Medicines Agency;2010 [actualizado 26 May 2010; citado 8 dic 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf.
43. Hillel N Rosen. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. UPTODATE®. Last update: may, 2011
44. Doria C, Leali PT, Solla F, Maestretti G, Balsano M, Scarpa RM. Denosumab is really effective in the treatment of osteoporosis secondary to hypogonadism in prostate carcinoma patients? A prospective randomized multicenter international study. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016;13(3):195-199.
45. Common Drug Review. Denosumab (Xgeva) Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Nov.
46. Ficha técnica de Xgeva®[Internet]. European Medicines Agency.; [actualizado 24 jun 2013; citado 8 dic 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf.
47. Ford JA, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, et al. Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(2):416–30.
48. Lopez-Pousa A, Martín Broto J, Garrido T, Vázquez J. Giant cell tumour of bone: new treatments in development. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(6):419-30.
49. Ueda T. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter Phase II trial. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2149-54.
50. Brodowicz T, Hemetsberger M, Windhager R. Denosumab for the treatment of giant cell tumor of the bone. *Future Oncol.* 2015;11(13): 1881-94.
51. Watanabe N, Matsumoto S, Shimoji T, Ae K, Tanizawa T, Gokita T et al. Early evaluation of the therapeutic effect of denosumab on tartrate-resistant acid phosphatase 5b expression in a giant cell tumor of bone: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;7:608.
52. Nig VY, Davidson DJ, Kim EY, Pollack SM, Conrad III EU, Jones RL. et al. The multidisciplinary management of giant cell tumor of bone. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14(7): 783-90.
53. Xu SF, Adams B, Yu XC, Xu M. Denosumab and giant cell tumour of bone-a review and future management considerations. *Curr Oncol.* 2013;20(5):442-7.
54. Gul G, Sendur MA, Aksoy S, Sever AR, Altundag K. A comprehensive review of denosumab for bone metastasis in patients with solid tumors. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(1):133-45.
55. Lau CP, Huang L, Wong KC, Kumta SM. Comparison of the anti-tumor effects of denosumab and zoledronic acid on the neoplastic stromal cells of giant cell tumor of bone. *Connect Tissue Res.* 2013;54(6):439-49.
56. Mak IW, Evaniew N, Popovic S, Tozer R, Ghert M. A translational study of the neoplastic cells of giant cell tumor of bone following neoadjuvant denosumab. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96(15):127.
57. Lizumi S, Shimoi T, Nishikawa T, Kitano A, Sasada S, Shimomura A et al. Prolonged Hypocalcemia Following a Single Dose of Denosumab for Diffuse Bone Metastasis of Gastric Cancer after Total Gastrectomy. *Intern Med.* 2017;1;56(21):2879-2882.

58. Cernes R, Barnea Z, Biro A, Zandman-Goddard G, Katzir Z. Severe Hypocalcemia Following a Single Denosumab Injection. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(11):719-721.
59. Masuda H, Kaga K, Inahara M, Araki K, Kojima S, Naya Y, Takano M. Severe Hypophosphatemia Following Denosumab Administration in a Hemodialysis Patient with Progressive Prostate Cancer. *Urol Case Rep.* 2017;13:63-65.
60. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1938-56.
61. Miles AE, Miles AE. Phosphorus necrosis of the jaw: 'phossy jaw'. *Br Dent J* 1972;133:203–206.
62. Myers ML, McGlothlin JD. Matchmakers' 'phossy jaw' eradicated. *Ame Ind Hyg Assoc J* 1996;57:330–332.
63. Hellstein JW, Marek CL. Bis-phossy jaw, phossy jaw, and the 21st century: Bisphosphonate-associated complications of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:1563–1565.
64. Donoghue AM. Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw. *Med J Aust* 2005;183:163–164.
65. Junquera L, Gallego L, Cuesta P, Pelaz A, de Vicente JC. Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *American Journal of Otolaryngology Head and Neck Medicine and Surgery.* 2009;30:390–395.
66. Junquera LM, Martin-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.* 2008;10:30–3.
67. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.*2017;35(1):6-19.
68. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(9):981-4.
69. Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(6):671-6.
70. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H, American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(11):1243-51.
71. Bras J, de Jonge HK, van Merkesteyn JP.: Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *American Journal of Otolaryngology Head and Neck Medicine and Surgery* 1990;11:244–250.
72. Takayanagi H, Sato K, Takaoka A, Taniguchi T. Interplay between interferon and other cytokine systems in bone metabolism. *Immunol Rev* 2005;208:181–193.
73. Hoefert S, Hoefert S, Schmitz I, Schmitz I, Tannapfel A, Tannapfel A, Eufinger H, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Invest.* 2010;14:271–284.
74. Allen MR, Allen MR, Burr DB, Burr DB. Bisphosphonate effects on bone turnover, microdamage, and mechanical properties: What we think we know and what we know that we don't know. *Bone*2010; 20:1–10.

75. Allen MR, Kubek DJ, Burr DB, Ruggiero SL, Chu TMG. Compromised osseous healing of dental extraction sites in zoledronic acid-treated dogs. *Osteoporos Int.* 2010; 22:693–702.
76. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: So many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:61.
77. Landesberg R et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;62:1218.
78. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract* 2012;12:233.
79. Kim HK. Introduction to osteonecrosis of the femoral head (OFH) and osteonecrosis of the jaw (ONJ). *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7:350.
80. Rubegni P, Rubegni P, Fimiani M, Fimiani M. Images in clinical medicine. Bisphosphonate-associated contact stomatitis. *N Engl J Med.* 2006;25:355.
81. Guise TA. Antitumor effects of bisphosphonates: promising preclinical evidence. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34(1):19–24.
82. Lipton A, Goessl C. Clinical development of anti-RANKL therapies for treatment and prevention of bone metastasis. *Bone.* 2011;48:96–99.
83. Peris P et al. Effects of bisphosphonate treatment on circulating osteogenic endothelial progenitor cells in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:46–55.
84. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;302:1055.
85. Bezzi M. Zoledronate sensitizes endothelial cells to tumor necrosis factor-induced programmed cell death: Evidence for the suppression of sustained activation of focal adhesion kinase and protein kinase B/Akt. *J Biol Chem.* 2003;278:43–60.
86. Santini D et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2003;9:2893.
87. Otto S et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Is pH the Missing Part in the Pathogenesis Puzzle? *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:1158–1161.
88. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone.* 2007;41:318.
89. Lin JH. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone.* 1996;18:75.
90. Giraudo E, Inoue M, Hanahan D. An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis. *J Clin Invest.* 2004;114:623.
91. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:839.
92. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C.: Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates. A histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med.* 2006;35:155–160.
93. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, Kirkpatrick CJ. Actinomycosis of the jaws. A histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch.* 2007;451:1009–1017.
94. Hall V. Actinomyces gathering evidence of human colonization and infection. *Anaerobe.* 2008;14:1–7.

95. Kaplan I, Anavi K, Anavi Y, Calderon S, Schwartz-Arad D, Teicher S, Hirshberg A. The clinical spectrum of Actinomyces-associated lesions of the oral mucosa and jawbones: correlations with histomorphometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108:738–746.
96. Kumar SKS et al. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8:40–48.
97. Ruggiero SL, Dodson TB, Dodson TB, Assael LA, Assael LA, Landesberg R, Landesberg R, Marx RE, Marx RE, Mehrotra B, Mehrotra B.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:2–12.
98. Ruggiero SL, Fantasia J, Fantasia J, Carlson E, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:433–441.
99. Ruggiero SL, Ruggiero SL, Fantasia J, Fantasia J, Carlson E, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:433–441.
100. Junquera L, Gallego L, Pelaz A.: Multiple Myeloma and Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Mandible Associated with Dental Implants. *Case Reports in Dentistry* 2011;10:1–4.
101. Sedghizadeh PP, Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Kumar SKS, Gorur A, Gorur A, Schaudinn C, Schaudinn C, Shuler CF, Shuler CF, Costerton JW, Costerton JW.: Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 140:1259–1265, 2009.
102. Junquera LM, Junquera LM, Martin-Granizo R, Martin-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.* 2008; 30:145–156.
103. Estilo CL, Van Poznak CH, Wiliamz T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q. Osteonecrosis of the Maxilla and Mandible in Patients with Advanced Cancer Treated with Bisphosphonate Therapy. *The Oncologist.* 2008; 13:911–920.
104. LoJC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:243.
105. Bamias A. Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment with Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23:8580–8587.
106. Marx RE, Marx RE, Sawatari Y, Sawatari Y, Fortin M, Fortin M, Broumand V, Broumand V.: Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1567–1575, 2005.
107. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, Toth B, Damato K, Valero V. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in patients with Cancer. 2008;12:1–8.
108. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, Patrikidou A et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2008; 26:4634–4638.
109. Hasegawa Y, Kawabe M, Kimura H, Kurita K, Fukuta J, Urade M.: Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114:318–324.
110. Migliorati CA1, Mattos K, Palazzolo MJ. How patients' lack of knowledge about oral bisphosphonates can interfere with medical and dental care. *J Am Dent Assoc.* 2010;141(5):562-6.

111. Kim JW, Jeong SR, Kim SJ, Kim Y. Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):92.
112. Vinitzky-Brener I, Ibáñez-Mancera NG, Aguilar-Rojas AM, Álvarez-Jardón AP. Knowledge of bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws among Mexican dentists. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(1):1-5.
113. Alhussain A, Peel S, Dempster L, Clokie C, Azarpazhooh A. Knowledge, practices, and opinions of Ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73:1095-1105.
114. Bartold PM. Oral health and systemic health - the great disconnect. *Aust Dent J*. 2012;57:403.
115. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Miñano F, Gomez-Garcia F. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study. *J Eval Clin Pract*. 2010;16:878-82.
116. de Lima PB, Brasil VL, de Castro JF, de Moraes Ramos-Perez FM, Alves FA, dos Anjos Pontual ML, da Cruz Perez DE. Knowledge and attitudes of Brazilian dental students and dentists regarding bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Support Care Cancer*. 2015;23:3421-6.
117. Mathias Duarte LF, dos Reis HB, Tucci R, Dib LL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: analysis of a case series at a dental school. *Spec Care Dentist*. 2014;34(2):77-83.
118. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, Silvestre FJ, Scully CJ. *Oral Pathol Med*. 2005;34:120-3.
119. Fox S, Duggan M., Health online 2013. Internet and American life project. Pew Research Center and California Health Care Foundation. (Consultado Agosto 2017). Disponible en: http://www.pewinternet.org/files/old-/Files/Reports/PIP_HealthOnline.pdf.
120. Senturk M, Cimen E, Tuzuner Oncul AM, Cambazoglu M. Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *J Pak Med Assoc*. 2016 Jul;66(7):880-3.
121. Sosa M, Gómez de Tejada MJ, Bagán JV, Díaz M, Díez A, Jódar E, Junquera L, del Pino J, Vicente M. Osteonecrosis de los maxilares: documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2009;1:41-51.
122. AAOMS, 2007 Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:369-76.
123. Field JC, Cowpe JG, Walmsley AD. The Graduating European Dentist: A New Undergraduate Curriculum Framework. *Eur J Dent Educ*. 2017;21:2-10.
124. Fontana M, González-Cabezas C, de Peralta T, Johnsen DC. Dental Education Required for the Changing Health Care Environment. *J Dent Educ*. 2017;81:153-161.
125. Friesen LR, Walker MP, Kisling RE, Liu Y, Williams KB. Knowledge of risk factors and the periodontal disease-systemic link in dental students' clinical decisions. *J Dent Educ*. 2014;78:1244-51.
126. Jayadev M, Karunakar P, Vishwanath B, Chinmayi SS, Siddhartha P, Chaitanya B. Knowledge and Pattern of Antibiotic and Non Narcotic Analgesic Prescription for Pulpal and Periapical Pathologies- A Survey among Dentists. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:10-4.
127. Mattheos N, de Bruyn H, Hultin M, Jepsen S, Klinge B, Koole S, Sanz M, Ucer C, Lang NP. Developing implant dentistry education in Europe: the continuum from undergraduate to postgraduate education and continuing professional development. *Eur J Dent Educ*. 2014;18:3-10.
128. de Azevedo RA, Correa MB, Torriani MA, Lund RG. Optimizing quality of dental carving by preclinical dental students through anatomy theory reinforcement. *Anat Sci Educ*. 2017;1:20.

129. Escobedo M.F, Álvarez Marcos L, García Gay S, García Consuegra L, Olay García S, Junquera Gutiérrez LM. Influence of the teaching program on the learning in knowledge and practice of osteonecrosis of the jaws produced by antiresorptives in dental students of the Principality of Asturias (Spain). *J Clin Exp Dentistry*. Aceptado el 23 de octubre del 2017 (pendiente de publicación).
130. Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhoooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc*. 2017;148(8):584-594.
131. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol*. 2011;47(3):191-4.
132. Yoo JY, Park YD, Kwon YD, Kim DY, Ohe JY. Survey of Korean dentists on the awareness on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Investig Clin Dent*. 2010;1(2):90-5.
133. Ali K, Zahra D, Tredwin C. Comparison of graduate-entry and direct school leaver student performance on an applied dental knowledge test. *Eur J Dent Educ*. 2017;21(4):248-251.
134. Supper I, Catala O, Lustman M, Chemla C, Bourgueil Y, Letrilliart L. Interprofessional collaboration in primary health care: a review of facilitators and barriers perceived by involved actors. *J Public Health (Oxf)*. 2015;37(4):716-27.
135. Sippli K, Rieger MA, Huettig F. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):179. GPs' and dentists' experiences and expectations of interprofessional collaboration: findings from a qualitative study in Germany.
136. Taniguchi-Tabata A, Ekuni D, Mizutani S, Yamane-Takeuchi M, Kataoka K, Azuma T et al. Associations between dental knowledge, source of dental knowledge and oral health behavior in Japanese university students: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2017;8:12.
137. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Miñano F, Gomez-Garcia F. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study. *J Eval Clin Pract*. 2010;16(5):878-82.
138. Dfsf discussion subestudio III bauer
139. Raj DV, Abuzar M, Borromeo GL. Bisphosphonates, healthcare professionals and oral health. *Gerodontology*. 2016;33(1):135-43.
140. Bonetti DL, Clarkson JE, Elouafkaoui P, Stirling DA, Young L, Templeton AR. Managing patients on bisphosphonates: the practice of primary care dentists before and after the publication of national guidance. *Br Dent J*. 2014;217(12):25.
141. Tanna N, Steel C, Stagnell S, Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. *Br Dent J*. 2017;27:121-125.

9. ANEXOS

9.1 Comunicaciones en Congresos

1. "Bisphosphonates, knowledge and practice of dentistry students (Spain) "

Autores: Escobedo M.F, Alvarez Marcos L, García Gay S, García Consuegra L, Olay García S, Junquera Gutierrez LM.

43º Congreso de la World Dental Federation. Poznan (Polonia), Septiembre 07-10, 2016

2. "Periimplantitis y osteonecrosis de los maxilares: nuevo concepto ",

Autores: Escobedo Martínez M F, Olay García S , Ascani G, Junquera Gutiérrez LM.

51º Congreso de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA). Málaga, Mayo 25-27, 2017.

3. "Bisphosphonates, knowledge and practice : a comparative study (Spain) "

Autores: Escobedo M.F, Alvarez Marcos L, García Gay S, García Consuegra L, Olay García S, Junquera Gutiérrez LM.

44º Congreso de la World Dental Federation. Madrid (España), Agosto 29-31, 2017.

4. "Diferencias en los conocimientos y habilidades sobre la osteonecrosis química de los maxilares entre los dentistas con actividad publica o privada en el Principado de Asturias. "

Autores: Escobedo M.F, García-Consuegra L, Junquera S, Olay S, Ascani G, Junquera L.M

VI Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial del Noroeste (SECOMNOR). Oviedo, Noviembre 24-25, 2017.

5. "El PET-CT en el diagnóstico de las osteonecrosis de los maxilares por medicamentos."

Autores: Junquera S, Soto J, Rúa L, Donate P, Cobo J, Escobedo M.F.

VI Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial del Noroeste (SECOMNOR). Oviedo, Noviembre 24-25, 2017.

9.2 Publicaciones científicas en revistas indexadas

1. Escobedo M.F, Álvarez Marcos L, García Gay S, García Consuegra L, Olay García S, Junquera Gutiérrez LM. Bisphosphonates, knowledge and practice: a comparative study (Spain). *International dental Journal*. 2016;66:151-152.

ABSTRACT:

Introduction: Bisphosphonates, antiosteolytic agents, are used in the prevention and treatment of diseases with bone resorption and bone metastasis caused by solid tumours. This study aims to evaluate the training and knowledge about bisphosphonates that the dentistry students of the University of Oviedo (Spain) have, as well as the resolution capacity of clinical cases of patients who take these medicines.

Material and method: A cross-sectional descriptive study was carried out through a survey divided in four sections: level of knowledge, means of acquisition of knowledge, common practice and resolution of clinical cases. Survey respondents (n=125) were split into two groups: Group A (first to third year) and Group B (fourth to fifth year). For the statistical study a chi-squared, a t-student test (quantitative variables), and an ANOVA test were employed. Differences were considered to be significant when $p < 0.05$

Results: The response rate was 73.6% (92 valid surveys). A preference for an online continuous training (85.2%) was observed. The most well-known drugs were Fosamax® (44.6%) and Zometa® (44.2%). 35.9% students knew that there are other drugs that can be associated to osteonecrosis of the jaws (ONJ). In the clinical cases, group B showed significantly higher skills ($p=0.04$).

Conclusion: There are significant differences in the knowledge and use of the ONJ between groups A and B. In Group A the score is insufficient (2,48) whereas in Group B reaches a value of 6.

2. Escobedo M.F, Álvarez Marcos L, García Gay S, García Consuegra L, Olay García S, Junquera Gutiérrez LM. Influence of the teaching program on the learning in knowledge and practice of osteonecrosis of the jaws produced by antiresorptives in dental students of the Principality of Asturias (Spain). *J Clin Exp Dent*. 2017;9:e1402-7.

ABSTRACT

Background: This study aims to evaluate the influence of changes in the teaching contents on medication-related osteonecrosis of the jaw may have on the knowledge and the capacity for practical case resolution about this pathology. **Material and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted through a survey divided into four sections: degree of means of knowledge acquisition, habitual practice and ability to solve clinical cases. The total number of respondents (n = 225) was divided into two groups: Group A (Year 2015-2016) and Group B (Year 2016-2017). The students in Group B received more teaching content on the subject than group A. **Results:** A total of 175 survey responses were collected. The internet was the preferred tool for continuing education in both groups. The best known bisphosphonates (BPs) were Alendronate (Fosamax®: 56.9% Group A, 67.5% Group B) and Zoledronic Acid (Zometa®: 56.9% Group A, 51.8% Group B). A low percentage of students (37.9% Group A, 43.4% Group B) acknowledged the existence of other drugs that could also cause osteonecrosis of the jaws. Regarding the correct resolution of practical cases, the respondents of Group B reached a significantly higher score (5.67) than the score observed in Group A (4.04). **Conclusions:** Training on medication-related osteonecrosis among dental students is susceptible to improvement. Introducing minor changes in the teachings allows this goal to be successfully achieved

3. M. Escobedo, L. García-Consuegra, S. Junquera, S. Olay, G. Ascani, L. Junquera. Managing medication-related osteonecrosis of the jaw: a survey of knowledge, attitudes, and practices among dentists in the Principality of Asturias (Spain). *Journal of Stomatology Oral and Maxillofacial Surgery* Aceptado el 18 de diciembre del 2017 (pendiente de publicación).

ABSTRACT:

Background: This study aims to evaluate the influence of changes in the teaching contents on medication-related osteonecrosis of the jaw may have on the knowledge and the capacity for practical case resolution about this pathology.

Material and methods: A cross-sectional descriptive study was conducted through a survey divided into four sections: degree of knowledge, means of knowledge acquisition, habitual practice and ability to solve clinical cases. The total number of respondents (n = 225) was divided into two groups: Group A (Year 2015-2016) and Group B (Year 2016-2017). The students in Group B received more teaching content on the subject than group A.

Results: A total of 175 survey responses were collected. The internet was the preferred tool for continuing education in both groups. The best known bisphosphonates (BPs) were Alendronate (Fosamax®: 56.9% Group A, 67.5% Group B) and Zoledronic Acid (Zometa®: 56.9% Group A, 51.8% Group B). A low percentage of students (37.9% Group A, 43.4% Group B) acknowledged the existence of other drugs that could also cause osteonecrosis of the jaws. Regarding the correct resolution of practical cases, the respondents of Group B reached a significantly higher score (5.67) than the score observed in Group A (4.04).

Conclusion: Training on medication-related osteonecrosis among dental students is susceptible to improvement. Introducing minor changes in the teachings allows this goal to be successfully achieved.