

Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO FIN DE GRADO

**EFFECTO DE LA MEDICACIÓN
ANTIRRESORTIVA ÓSEA SOBRE LOS
MAXILARES. ENCUESTA SOBRE EL
CONOCIMIENTO DE DICHA PATOLOGÍA A
PACIENTES DE UNA CONSULTA DE
CIRUGÍA ORAL.**

Autor: ÁNGEL PEDRO FERNÁNDEZ NÚÑEZ

Director: Dr. LUIS MIGUEL REDONDO GONZÁLEZ

VALLADOLID, CURSO 2019/2020

ÍNDICE:

1. RESUMEN / ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN	3
3. MEDICACIÓN CON ACCIÓN ANTIRRESORTIVA ÓSEA	5
3.1. BIFOSFONATOS	5
3.2. DENOSUMAB	6
3.3. FÁRMACOS ANTIANGIONÉNICOS	8
4. OSTEONECROSIS MAXILAR INDUCIDA POR FÁRMACOS	9
4.1. DEFINICIÓN	9
4.2. ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD	9
4.3. GRUPOS DE RIESGO	10
5. FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	11
5.1 DIAGNÓSTICO.....	11
5.2. TRATAMIENTO.....	11
5.3. FISIOPATOLOGÍA.....	12
6. FACTORES DE RIESGO	12
6.1 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN.....	13
6.2. FACTORES DE RIESGO LOCALES.....	13
6.3. OTROS FACTORES DE RIESGO	14
7. OBJETIVO DEL TFG	14
8. MATERIAL Y MÉTODOS	15
9. RESULTADOS	17
10. DISCUSIÓN	18
11. CONCLUSIONES	19
12. BIBLIOGRAFÍA	20
13. ANEXOS	22
13.1 ENCUESTA, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO.....	22
13.2 ALGORITMOS (ANEXOS 1-6).....	27

1. RESUMEN / ABSTRACT

La terapia antirresortiva ósea es de uso habitual en pacientes con osteoporosis y tumores con afectación ósea metastásica. La necrosis ósea de los maxilares se ha relacionado con esta medicación. A pesar de no estar aclarado el mecanismo fisiopatológico, se objetiva un efecto inhibitorio del osteoclasto y del recambio óseo fisiológico, afectándose especialmente el maxilar y la mandíbula. La exposición del hueso y las complicaciones subsecuentes empeoran notablemente la calidad de vida de estos pacientes. El grupo poblacional más afectado es el de pacientes oncológicos de mama, próstata y mieloma, que reciben altas dosis de esta medicación por vía endovenosa.

La prevención es clave para no evolucionar hacia estadios avanzados con complicaciones, puesto que la exposición del hueso necrótico es irreversible.

El objetivo de este trabajo es evaluar a través de una encuesta el grado de conocimiento del paciente de esta patología y de las complicaciones derivadas del uso de esta medicación tras la implantación de un protocolo elaborado por el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial y la Unidad de Calidad del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

2. INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de los maxilares mediada por fármacos es una entidad poco frecuente y de aparición a finales de 2003. La terapia antirresortiva ósea se aplica habitualmente en patologías muy prevalentes como la osteoporosis y en pacientes con enfermedad metastásica ósea.

La medicación que se ha puesto en relación con esta patología son los bifosfonatos, el denosumab y los fármacos antiangiogénicos utilizados en el tratamiento de tumores sólidos. El mecanismo fisiopatológico de su acción es desconocido, pero se traduce clínicamente en una inhibición de la acción del osteoclasto y, como consecuencia, una alteración de la remodelación fisiológica del hueso. Este efecto es especialmente sensible en el maxilar y la mandíbula. El hueso necrótico pierde la cobertura mucosa y queda expuesto a la cavidad oral. Secundariamente acontece una sobreinfección del lecho por gérmenes asociados al tejido necrótico como el *Actinomyces*.

La evolución del hueso necrótico nunca es hacia la curación, aconteciendo complicaciones como las fístulas orosinusales o extraorales y la fractura patológica de estos huesos.

La calidad de vida de estos pacientes se deteriora notablemente y las soluciones terapéuticas implican gran agresividad quirúrgica para reparar las complicaciones.

El riesgo de sufrir esta patología entre los pacientes afectados de osteoporosis es igual al del resto de la población, de manera que hay que fomentar la cultura de seguridad de esta medicación. Sin embargo, a medida que aumenta el tiempo del uso de los bifosfonatos se incrementa el riesgo de sufrir osteonecrosis.

El grupo poblacional más afectado es el de los pacientes oncológicos con afectación ósea metastásica. Se trata de pacientes con tumores de mama, próstata y mieloma fundamentalmente. Estas neoplasias son bastante prevalentes y los pacientes reciben altas dosis de medicación antirresortiva ósea por vía endovenosa. La dosis y la pauta endovenosa son factores de alto riesgo para la osteonecrosis.

Para que acontezca la exposición del hueso osteonecrótico es preciso la infracción de la mucosa oral y esto se produce tras una extracción dentaria o por el roce de una prótesis mucosoportada. Tanto el maxilar como la mandíbula tienen un alto índice metabólico y de recambio óseo, sobre todo a nivel de la apófisis alveolar. Además, la cobertura de estos huesos es fina y por un tejido mucoso, de ahí el grado de especial afectación de estos huesos.

La prevención es la clave para evitar la progresión de esta necrosis ósea.

La elaboración de protocolos de actuación en la población susceptible puede conseguir evitar estadios avanzados de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Es vital la evaluación del riesgo por parte de los especialistas que manejan estos fármacos, el odontólogo, el médico de Atención Primaria y el cirujano oral y maxilofacial.

El Servicio Regional de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Río Hortega de Valladolid junto con la Unidad de Calidad de dicho Hospital elaboraron un protocolo de actuación consensuado para la prevención y tratamiento de esta patología en 2018. Este protocolo pretende implantarse en Sacyl-Área Oeste de Valladolid y posteriormente hacerse extensivo al resto de la Comunidad de Castilla y León. El objetivo es crear una Unidad de Referencia para esta patología y aportar las técnicas más novedosas de tratamiento con biomateriales, terapia celular y técnicas de reconstrucción microquirúrgicas.

Los trabajos de encuesta y muestreo permiten evaluar los resultados del proyecto y arrojar una imagen estática del nivel de conocimiento y comprensión del problema por parte de los profesionales implicados en esta patología y los pacientes.

El desarrollo de este TFG ayudará a valorar alguno de estos aspectos y sigue la línea de trabajo iniciada en colaboración con el Grado de Odontología de la Universidad Europea Miguel de Cervantes.

3. MEDICACIÓN CON ACCIÓN ANTIRRESORTIVA ÓSEA

3.1. BIFOSFONATOS

Se trata de un grupo de fármacos antirresortivos análogos sintéticos de los pirofosfatos. Aparecieron a finales del siglo XX y regulan el metabolismo óseo del calcio y del fósforo (1).

Destacan por tener un mecanismo de acción basado en la disminución de la actividad osteoblástica-osteoclástica y en la inhibición del remodelado óseo al provocar, principalmente, la apoptosis celular de los osteoclastos en los lugares de resorción ósea, así como por la destrucción en menor medida de precursores osteoclásticos en la médula ósea, lo cual provoca una represión en el metabolismo óseo normal (2).

Estos fármacos también tienen un limitado efecto antiangiogénico sobre pequeños vasos sanguíneos, retrasan la correcta cicatrización de los tejidos y disminuyen la respuesta inmune (1).

Dentro de los bifosfonatos encontramos dos grupos de fármacos:

- No nitrogenados: a este grupo pertenecen el clodronato, etidronato y tiludronato. Son los menos potentes.
- Nitrogenados: dentro de este grupo encontramos el alendronato, ibandronato, pamidronato, risendronato y zoledronato. Se trata de los bifosfonatos de nueva generación y son los más potentes.

Estos fármacos pueden administrarse tanto por vía oral, como por vía intravenosa. A pesar de que el conocimiento sobre su farmacocinética y farmacodinámica es aún incompleto, se sabe que su absorción es dosis dependiente.

Los administrados por vía oral pueden interactuar con ciertos alimentos, por lo que se recomienda tomarlos en ayunas. Su biodisponibilidad es muy pequeña (1-2 %), pues tan solo se llega a fijar el 0,7 % del fármaco al hueso, lo que origina efectos adversos menores y más leves (3).

La vía intravenosa tiene mayor biodisponibilidad, ya que hasta un 70 % del fármaco puede fijarse al hueso. Ello se traduce en una presentación de efectos secundarios más graves y recuentes que los causados por los bifosfonatos orales (3).

Los bifosfonatos son dispuestos tanto para la prevención, como para el tratamiento de trastornos de remodelación ósea (4). Se emplean en la enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta, osteopenia y en la osteoporosis por vía oral. Igualmente, en pacientes con procesos oncológicos, pacientes con metástasis óseas en relación con

tumores sólidos (mama, próstata y pulmón), mieloma múltiple e hipercalcemia maligna (tumoral) se usan por vía intravenosa. En ocasiones, también se puede administrar dicha medicación por vía intravenosa a pacientes con osteoporosis (5).

En la osteoporosis, una de las patologías más frecuentes (mayoritariamente en mujeres postmenopáusicas), es común el uso de bifosfonatos vía oral para su tratamiento, como el alendrónico, risedrónico y zoledrónico que han demostrado reducir el riesgo de fracturas en estos pacientes (6).

En los pacientes oncológicos, se administran bifosfonatos intravenosos como tratamiento paliativo, ya que no se ha observado un aumento de la supervivencia global. No obstante, sí se ha demostrado una mejora en la calidad de vida de estos pacientes al administrarles dichos fármacos (7).

Estos fármacos se integran en la estructura de hidroxapatita cálcica, fijándose al hueso y pudiendo permanecer en él durante más de 10 años (3).

Dentro de los efectos adversos que se asocian a estos fármacos, destacan los relacionados con el tracto digestivo cuando la administración es oral (erosiones, úlceras gástricas y esofagitis). En los administrados vía intravenosa se han relacionado fundamentalmente con artralgias, mialgia y fiebre de forma aguda, así como hipocalcemia.

El efecto adverso de mayor gravedad es la osteonecrosis maxilar. Aparece a largo plazo y guarda una estrecha relación con periodos postoperatorios de una cirugía oral (hasta el 60 % de los casos).

Dentro de los bifosfonatos, el alendronato y el zoledronato son los que principalmente se vinculan con casos de osteonecrosis mandibular, lo cual tiene un importante enlace con la potencia (efecto por dosis de peso) de ambos fármacos, que es muy superior a la del resto. Además, se relaciona estrechamente con la dosis de medicamento que cada paciente toma a la semana, donde goza de mayor relevancia el alendronato, ya que las dosis recomendadas para este fármaco suelen ser mayores que las que empleamos para los demás medicamentos (8).

3.2. DENOSUMAB

Es un fármaco perteneciente al grupo de los anticuerpos monoclonales: anticuerpo monoclonal humano (IgG2).

Su mecanismo de acción está basado en la unión del fármaco al ligando RANKL. Los osteoclastos (tanto maduros, como inmaduros) poseen un receptor de membrana llamado RANK, al cual pueden unirse dos ligandos:

- Ligando OPG (OsteoProteGerina), que inhibe la actividad osteoclástica y la resorción ósea al unirse al receptor RANK.
- Ligando RANKL (ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B), que desencadena la diferenciación y activación de los osteoclastos al unirse al receptor RANK, lo que aumenta la resorción ósea.

Sobre este último ligando (RANKL) actúa el Denosumab, con lo que impide su unión al receptor RANK y que los osteoclastos puedan llevar a cabo su función. Así se reduce la resorción ósea (9).

El Denosumab es el nombre genérico del fármaco que en España está comercializado como dos medicamentos con diferentes indicaciones:

- Prolia®: indicado en el tratamiento de la osteoporosis en personas con elevado riesgo de fracturas. También, en el tratamiento de pérdida ósea en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento de privación androgénica y en el cáncer de mama con inhibidores de la aromatasa (9).
- Xgeva®: indicado como tratamiento preventivo de fracturas patológicas, cirugía ósea, radioterapia ósea, compresión medular por lesión vertebral y dolor óseo grave en pacientes con tumores sólidos malignos con metástasis óseas (9).

Este fármaco se administra vía subcutánea. El conocimiento sobre su farmacocinética y farmacodinámica es aún incompleto.

Tiene una acción prolongada, ya que posee una elevada vida media de hasta 32 días, además de un efecto inhibidor a largo plazo (9).

Siempre que se inicie un tratamiento con Denosumab, es necesario contar con una ingesta suficiente de calcio (1200mg) y de vitamina D3 (800UI) junto con una exposición solar diaria para evitar cuadros de hipocalcemia (10).

El Denosumab ha comenzado a emplearse también para el tratamiento de la osteoporosis, con lo que ha ganado terreno a los bifosfonatos en los últimos años.

Este fármaco cuenta con la ventaja de que se administra una única inyección subcutánea cada mes o cada 6 meses, según la patología. En la osteoporosis, por ejemplo, se administran 60 mg cada seis meses, razón por la que el Denosumab se ha impuesto a los bifosfonatos en los últimos años al conseguir mayor adhesión al

tratamiento (11). Una dosis muy similar se usa en los pacientes con cáncer de próstata con pérdida ósea por supresión hormonal.

En cambio, en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos y en el tumor óseo de células gigantes se inyecta una dosis de 120 mg cada 4 semanas.

Dentro de los efectos adversos que se asocian a este fármaco destacan las náuseas, fatiga, debilidad muscular, hipofosfatemia e hipocalcemia, entre otros.

Sin embargo, la complicación más grave —aunque infrecuente— es la osteonecrosis de los maxilares, la cual está relacionada con la dosis que se administra, así como con la frecuencia de administración. Se observan más casos de esta grave afección en pacientes con dosis más altas y con menores intervalos de tiempo en la frecuencia de administración.

3.3. FÁRMACOS ANTIANGIONÉNICOS

Se trata de un grupo de fármacos que impide la angiogénesis, mecanismo por el que el cuerpo humano es capaz de crear nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes. Se usan frecuentemente para el tratamiento oncológico tanto en monoterapia, como en tratamiento concomitante.

Basan su mecanismo de acción en la actuación sobre diferentes factores de crecimiento, como el endotelial (VEGF), que se encuentra sobreexpresado en la mayoría de tumores sólidos, permitiendo el crecimiento del tumor y su diseminación metastásica. También actúan sobre el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), de gran importancia en la cicatrización de las heridas (12).

Encontramos tres fármacos pertenecientes a este grupo:

-Aflibercept (Zaltrap®): antineoplásico usado para el cáncer colorrectal metastásico, vía endovenosa, junto con otros agentes quimioterápicos y cuya función es inhibir al VEGF (13).

-Bevacizumab (Avastin®): anticuerpo monoclonal humano contra el VEGF administrado vía intravenosa en pacientes con diferentes tipos de patología oncológica (14).

-Sunitimib (Sutent®): antineoplásico indicado en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal, carcinoma de células renales y tumores neuroendocrino-pancreáticos, que se administra por vía oral. Su función consiste en inhibir múltiples receptores de la tirosina kinasa, así como la función del VEGF y la PDGF, entre otros.

No se conoce con certeza la incidencia de osteonecrosis que genera, puesto que se han documentado pocos casos relacionados con este fármaco (16).

4. OSTEONECROSIS MAXILAR INDUCIDA POR FÁRMACOS

4.1. DEFINICIÓN

Es una entidad nosológica relativamente reciente, ya que fue descrita por primera vez en el año 2003 (17). A partir de aquel momento, se incrementó en el número de casos diagnosticados y de estudios realizados sobre esta patología.

Los pacientes con dicha patología presentaban una **exposición ósea de los maxilares**, perdiéndose la integridad de la mucosa oral, en **ausencia de radioterapia previa o lesión metastásica ósea**. Las lesiones **se perpetúan durante más de 8 semanas** sin tendencia a la curación y se observa como factor común a todos estos pacientes el **tratamiento previo o concomitante con fármacos antirresortivos óseos**.

En el año 2014 la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS)* cambió el nombre de esta patología a osteonecrosis maxilar inducida por fármacos (MRONJ - *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*). Modificó igualmente su definición, la cual señalaba que, para diagnosticar esta patología, debían de darse las siguientes circunstancias:

- Tratamiento previo o en la actualidad con terapia antirresortiva (bifosfonatos/denosumab) o fármacos antiangiogénicos.
- Exposición ósea del hueso maxilar/mandibular (o que pueda ser puesta de manifiesto a través del sondaje fistuloso extra/intraoral), cuya evolución sea de más de ocho semanas.
- Ausencia de antecedente radioterápico o metastásico sobre el hueso maxilar o la mandíbula (18) (19).

4.2. ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD

La AAOMS también ha definido diferentes **estadios en la evolución de la osteonecrosis** (19), los cuales sirven para establecer el pronóstico y el manejo clínico de la enfermedad en función del estadio en el que se encuentre:

- **Categoría de riesgo:** pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales o intravenosos en los que no aparece tejido óseo expuesto y/o necrótico.
En estos pacientes simplemente se llevaría a cabo educación sanitaria (correcta higiene).
- **Estadio 0:** pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales o intravenosos en los que no aparece tejido óseo expuesto y/o necrótico, pero si hay hallazgos clínicos inespecíficos: movilidad dentaria, fístula periapical, dolor sinusal, afectación neurosensorial.
Tratamiento sintomático (antibióticos y analgésicos).
- **Estadio 1:** tejido óseo necrótico o expuesto en pacientes asintomáticos (sin evidencia de inflamación o infección).
Tratamiento sintomático (antibióticos y analgésicos), enjuagues con clorhexidina y seguimiento.
- **Estadio 2:** tejido óseo necrótico o expuesto asociado a dolor, inflamación de tejidos blandos adyacentes o infección secundaria.
Tratamiento sintomático (antibióticos y analgésicos), enjuagues con clorhexidina y desbridamiento superficial para aliviar la irritación y controlar las infecciones.
- **Estadio 3:** tejido óseo necrótico o expuesto asociado a alguna de las siguientes condiciones clínicas: fractura patológica, fístula extraoral u oroantral, evidencia radiográfica de osteolisis que afecte al borde inferior de la mandíbula o el suelo del seno maxilar.
Tratamiento sintomático (antibióticos y analgésicos), enjuagues con clorhexidina 0,12 %, desbridamiento profundo y resección quirúrgica para paliar el dolor y la infección, con opciones reconstructivas del defecto.

4.3. GRUPOS DE RIESGO

Los **dos grandes grupos de riesgo** relacionados con esta patología son:

Pacientes oncológicos con metástasis óseas: los estudios más recientes asocian a este grupo la mayor incidencia de osteonecrosis, relacionándose con el uso de bifosfonatos más potentes, a dosis elevadas y por vía intravenosa. La prevalencia de la patología en estos pacientes oscila entre 0-0,19 %. La incidencia en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos (4mg/mes) es de un 1 % aproximadamente mientras que, entre los tratados con Denosumab, oscila entre 0,7-1,9 % (5).

Pacientes con osteoporosis/osteopenia: en este grupo la incidencia es mucho menor. Afecta a pacientes con esta patología en tratamiento con bifosfonatos, con una incidencia de 0,001-0,15 % por año de exposición (5).

Por tanto, se puede concluir que la incidencia de osteonecrosis de los maxilares es 100 veces mayor en pacientes oncológicos que en pacientes osteoporóticos (5).

5. FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

5.1 DIAGNÓSTICO

El **diagnóstico** de la osteonecrosis maxilar es clínico y se asienta sobre la historia clínica y en el examen físico. Es imperativo el análisis histológico de las muestras resecaadas para realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías óseas (a pesar de que la osteonecrosis carece de características patognomónicas).

Las pruebas de imagen más utilizadas son:

- Ortopantografía: es la técnica radiológica más empleada, pero aporta poca información en estadios iniciales (18).
- Tomografía Computerizada (TC): permite un diagnóstico más precoz (18).
- Resonancia Magnética: aunque es de menor utilidad que el TC, ofrece la posibilidad de valorar la medular ósea y las lesiones de las partes blandas (18).
- Gammagrafía de Tecnecio: posee una elevada sensibilidad para la detección temprana de la enfermedad (18).
- PET: es menos utilizada y carece de especificidad (18).

La radiología corrobora la lesión del hueso y es de gran ayuda para determinar el estadiaje-evolución de esta patología. Ahora bien, carece de la capacidad para evidenciar datos patognomónicos que ayuden al diagnóstico precoz o la evolución (20).

5.2. TRATAMIENTO

Como ya se ha mencionado, **el tratamiento en un inicio de estas lesiones es conservador** y se combina con procedimientos quirúrgicos de legrado o reconstrucción del hueso. Constituye una patología cuyo tratamiento es complicado una vez está establecida y fracasa en un gran número de casos (recidiva de la exposición del hueso). De esta forma, su **prevención** es primordial, así como minimizar el riesgo de desarrollarla.

Una vez instaurada la osteonecrosis, el tratamiento depende del protocolo quirúrgico establecido por el cirujano maxilofacial. El tratamiento oncológico es prioritario (5).

El **objetivo fundamental** es ofrecer al paciente una buena calidad de vida a través del control del dolor y de las infecciones secundarias, así como prevenir que se extienda y desarrolle la necrosis a nuevas áreas (5).

El **trabajo multidisciplinar** con el resto de especialistas que tratan al paciente es fundamental: odontólogo, médico de Atención Primaria, oncólogo, etc. (5).

El **tratamiento médico** consiste en la aplicación de antibióticos, antisépticos orales, pentoxifilina y vitamina E (5).

El éxito de la cirugía se basa en la resección del hueso necrótico y el adecuado cierre primario de partes blandas, así como la reconstrucción del defecto óseo (5).

5.3. FISIOPATOLOGÍA

Actualmente **se desconoce la verdadera fisiopatología de la osteonecrosis**, pero se ha relacionado con diferentes causas etiológicas que pueden desencadenarla al unirse a tratamientos antirresortivos óseos:

- Patología dental que implique infección e inflamación (21).
- Inhibición en la angiogénesis (22).
- Inhibición osteoclástica en la remodelación ósea (23).
- Alteración del pH (el descenso del pH se relaciona con una mayor liberación y concentración del fármaco depositado en el hueso) (24).
- Alteración del sistema inmune (19).
- Afectación inicial de tejidos de partes blandas, al dañarse las células del epitelio oral (19)(25).

6. FACTORES DE RIESGO

La osteonecrosis maxilar inducida por fármacos se asocia a diferentes factores de riesgo, como son los relacionados con la medicación, los factores de riesgo locales, además de los demográficos, sistémicos y genéticos entre otros.

6.1 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN

- Los bifosfonatos son los fármacos que más se han vinculado con esta patología y, dentro de este grupo farmacológico, los aminobifosfonatos (zolendronico, pamidronico, alendronico, ibandronico y risedronico) se han relacionado casi exclusivamente con la osteonecrosis maxilar (26).
- El tipo de fármaco utilizado, así como la potencia, la dosis, la duración y la vía de administración influyen en gran medida; de hecho, en los bifosfonatos el riesgo es directamente proporcional tanto a la dosis acumulada, como a la duración de la exposición (8).
- El zolendronato es el fármaco más asociado a esta patología (26). Es el bifosfonato con mayor potencia antirresortiva y el más utilizado en pacientes oncológicos, donde se aplican altas dosis por vía intravenosa; así, la concurrencia de esta situación — junto con un procedimiento invasivo oral— constituye un factor de riesgo con alto nivel de evidencia.
- La vía intravenosa ha demostrado mayor incidencia de osteonecrosis debido a la mayor potencia que tienen estos fármacos precisamente por su administración y la elevada biodisponibilidad que presentan para incorporarse a la matriz ósea (un 50 % frente al 1 % de la vía oral) (6).
- La interrupción del tratamiento con bifosfonatos ante un procedimiento invasivo oral no reduce el riesgo de sufrir osteonecrosis (la adhesión al hueso y su efecto pueden durar más de 10 años) aunque si favorece la curación del tejido mucoso. No obstante, en el caso de tratamientos con Denosumab se aconseja retirar el fármaco antes del procedimiento y reintroducirlo cuando la mucosa haya cicatrizado (5).

6.2. FACTORES DE RIESGO LOCALES

- Entre un 50-70 % de los pacientes con osteonecrosis ha sufrido una cirugía dentoalveolar (26)(27). Constituye uno de los factores de riesgo más relevantes e incrementa hasta siete veces el riesgo en pacientes en tratamiento con bifosfonatos vía intravenosa, pero que no han sufrido intervenciones. Destacan las extracciones dentarias, los implantes osteointegrados, la cirugía periapical y periodontal. Se observa que la incidencia es mayor en pacientes oncológicos: por ejemplo, en la extracción dentaria es del 1,6-14,8 % mientras que, si no padecen patología oncológica, está entorno al 0,5 % (19)(28).

- La mala higiene dental, traumatismos con afectación de los tejidos intraorales, prótesis dentarias, fracturas, caries y enfermedades dentales inflamatorias (26)(29).
- La mandíbula es la localización más frecuentemente afectada. Ello se puede atribuir al menor aporte vascular que recibe y a que su vascularización es terminal (27) (28).

6.3. OTROS FACTORES DE RIESGO

- El uso de bifosfonatos junto con otros tratamientos concomitantes, como quimioterapia, corticoesteroides, radioterapia o eritropoyetina ha demostrado mayor incidencia (30).
- Se ha asociado con otras patologías como diabetes, enfermedades cardiovasculares, inmunodeficiencias, metástasis óseas, obesidad, anemia, artritis reumatoide y el abuso de sustancias como alcohol o tabaco (26).

En pacientes con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos que padecían artritis reumatoide se ha observado un mayor desarrollo de la patología, al igual que en pacientes con cáncer y tratados con bifosfonatos, que presentaban además anemia o hiperglucemia (5).

- La prevalencia de la osteonecrosis es mayor en el sexo femenino. Ello puede estar relacionado con la prevalencia de algunos tumores (como el de mama) y la osteoporosis (19).
- La osteonecrosis afecta a un mayor número a pacientes de avanzada edad. De hecho, se percibe un aumento del riesgo del 9 % por cada década de vida (31).
- Se ha observado que ciertos factores genéticos y marcadores serológicos pueden verse asociados a la osteonecrosis. Sin embargo, es menester un mayor nivel de evidencia y un mayor número de investigaciones antes de confirmar dicha susceptibilidad genética (26)(31).

7. OBJETIVO DEL TFG

El propósito fundamental de este trabajo consiste en determinar el grado de conocimiento que presentan, en la primera visita a la consulta de cirugía oral, aquellos pacientes que son derivados desde Odontología, Atención Primaria, Oncología, Hematología y resto de especialistas que prescriben esta medicación: tipo de fármaco antirresortivo óseo con el que están tratándose, sus posibles efectos secundarios y de las actuaciones para la prevención de los mismos.

La base de este conocimiento se sustenta en el “PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES SECUNDARIA A MEDICACIÓN” —elaborado por un Grupo de Trabajo/ Unidad de Calidad para Sacyl / ASVAO— como complemento de guía y ayuda para todos los profesionales de la salud que tengan que enfrentarse a pacientes de este tipo.

De este modo, se aspira a evaluar y corroborar si este protocolo ha tenido un impacto positivo e implicado algún cambio desde su implantación.

Por un lado, se constata si los médicos conocen el protocolo y lo han seguido. En caso de haberlo hecho, se valora si han actuado correctamente y siguiendo las pautas de prevención. Por otro, se examina si el paciente ha recibido una información correcta sobre el fármaco que le están administrando y los efectos secundarios asociados, así como de la relevancia de la prevención para evitar los efectos secundarios.

Con el fin de desarrollar este proyecto, se ha elaborado un cuestionario anonimizado de salud para aquellos pacientes que cumpliesen los requisitos siguientes: tratarse de su primera visita a la consulta de cirugía oral y estar en tratamiento con algún fármaco antirresortivo óseo. Se planteó distribuir esta encuesta durante los meses de marzo y abril del año 2020 en las consultas de cirugía oral, junto con un documento de consentimiento informado que habría sido visado previamente por el CEIm.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este procedimiento partimos de la base de seis algoritmos elaborados y publicados en el ya mencionado “PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES SECUNDARIA A MEDICACIÓN”(5).

Estos seis algoritmos hacen referencia a:

- Evaluación del riesgo y protocolo de actuación. Estadiar y establecer el nivel de riesgo de cada paciente (ALGORITMO 1) (5).
- Paciente con osteoporosis **antes** de iniciar terapia antirresortiva. (ALGORITMO 2) (5).
- Paciente con osteoporosis **en tratamiento** con terapia antirresortiva. (ALGORITMO 3) (5).
- Paciente oncológico **antes** de iniciar tratamiento con antirresortivos y/o antiangiogénicos. (ALGORITMO 4) (5).

- Paciente oncológico **en tratamiento** con antirresortivos y/o antiangiogénicos. (ALGORITMO 5) (5).
- Consejos de salud bucodental para que sigan los pacientes con tratamientos antirresortivos y/o antiangiogénicos. (ALGORITMO 6) (5).

De esta manera pretendemos evaluar cuál ha sido el impacto de estos algoritmos y si su implantación ha supuesto algún cambio a mejor en el manejo preventivo de esta patología.

Los Anexos 1 y 3 sirven para evaluar principalmente a los médicos especialistas que han pautado el tratamiento (Médico de familia, Hematólogo, Oncólogo, Reumatólogo, etc.). Por un lado, nos indica si dichos especialistas han seguido el protocolo. Además, son los que deben informar a los pacientes sobre el fármaco que empiezan a tomar y sus posibles efectos secundarios.

Los Anexos 2 y 4 difieren de los dos anteriores en que los pacientes ya llevan un tiempo con el tratamiento y lo mantienen en la actualidad, pero a nivel práctico nos sirven para valorar todo lo mencionado anteriormente.

Para poder objetivar todo esto con datos y así poder valorar si estos protocolos pueden resultar útiles de cara a la prevención de la enfermedad elaboramos una encuesta (ANEXO ENCUESTA) para pasar a todos los pacientes que visitasen la consulta de cirugía oral por primera vez y estuviesen en tratamiento activo con fármacos antirresortivos y/o antiangiogénicos.

Este trabajo tiene la intención de realizar un estudio observacional transversal de tipo descriptivo, a través de un cuestionario de salud con el fin de validar que el protocolo sometido a estudio sirve de ayuda para prevenir la aparición de esta patología.

Para ello se debe informar a los pacientes seleccionados sobre dicho estudio y posteriormente pedirles que cumplimenten la encuesta previa y firma del consentimiento informado por escrito.

Los **criterios de inclusión** para el cuestionario fueron:

- Pacientes mayores de edad.
- Primera visita a la consulta de cirugía oral tras ser derivado por otro facultativo.
- Tratamiento actual con fármacos antirresortivos óseos

El cuestionario recoge datos clínicos del paciente referente a su patología, tipo de tratamiento de la misma, duración del tratamiento, factores de riesgo de la patología y conocimiento de los posibles efectos resultantes del tratamiento; es anónimo y no

recoge ningún dato personal que pueda identificar al paciente, ni ningún otro dato de su historia clínica.

Una vez formalizada la encuesta se ofrece a los pacientes afectados de esta patología y que acuden a la consulta de cirugía oral del Servicio de C. Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, durante un proceso de entrevista que dura entre 10 y 15 minutos. Se habían hecho estimaciones para intentar tener un tamaño muestral de entre 25 y 50 pacientes.

Todos los datos obtenidos de las diferentes variables son anónimos, con una adecuada codificación de los mismos, y son transferidos a una tabla de Excel. A partir de ésta, se hallan los distintos porcentajes referentes a las diferentes variables, para poder analizar los datos descriptivos y así realizar una valoración real del problema.

La edad se ha categorizado en intervalos de 5 años. Las variables cualitativas se expresan con porcentajes y se calculan intervalos de confianza al 95% para los correspondientes porcentajes poblacionales. Estos intervalos son obtenidos por métodos exactos basados en la distribución binomial. Se aplicará el test chi-cuadrado para contrastar la relación entre variables cualitativas. Cuando las tablas de contingencia asociada desaconsejen el uso de este test, por la aparición de celdas con bajas frecuencias, aplicaremos el test exacto de Fisher para tablas 2x2. Para hacer esto posible hay que recategorizar algunas variables agrupando sus niveles.

En este trabajo, hemos considerado como estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0.05. Para la realización de los análisis estadísticos utilizaremos el programa SPSS v23.

9. RESULTADOS

En los resultados que esperábamos obtener al realizar la encuesta a una muestra de 25 - 50 pacientes, caben mencionar:

- Rango de edad de los pacientes afectados de osteonecrosis.
- Evaluar si existen diferencias de afectación entre sexos.
- Evaluar los grupos poblacionales afectados y su estratificación.
- Entre los fármacos más utilizados entre los encuestados, determinar qué fármacos son los más utilizados y los que más efectos adversos provocan.
- Evaluar el tiempo en uso de la medicación antirresortiva ósea.
- En referencia a los datos obtenidos en otros trabajos previos de conocimiento, organización y preparación a nivel de médicos de atención primaria (32) y odontólogos (33) realizados en el año 2018, analizar el grado de información y

conocimiento de los profesionales de la salud involucrados en esta patología y los propios pacientes.

- Analizar la forma de presentación de esta patología y estadio.
- Evaluar el porcentaje de pacientes que precisa intervención de cirugía oral (factor de riesgo desencadenante).
- Enumerar y analizar los factores de riesgo asociados a esta patología.

10. DISCUSIÓN

La existencia de un grupo de pacientes que no tienen alternativa a la hora de recibir bifosfonatos como tratamiento, nos obliga a buscar medidas de prevención y educación sanitaria. Este grupo de pacientes recibirán estos tratamientos a la dosis mínima efectiva que necesiten, a pesar de que sea una patología dosis-dependiente y donde la vía de administración también es relevante.

Al no poder modificar nada en lo referente al tratamiento y su administración, y al ser un efecto secundario grave —aunque infrecuente— nos vemos obligados a centrarnos en profundidad en las medidas preventivas y de educación.

Conocemos los efectos secundarios que estos medicamentos pueden provocar, por esta razón se elaboró un algoritmo (ALGORITMO 1) sobre la evaluación del riesgo y protocolo de actuación en estos pacientes, a los cuales es necesario etiquetar en uno de los niveles de riesgo expuestos en dicho algoritmo y realizarles un seguimiento adecuado, teniendo en cuenta que los pacientes oncológicos son los que más riesgo tienen de desarrollar esta patología.

Con este algoritmo se busca establecer un circuito de seguridad entre los diferentes profesionales que atienden a estos pacientes. Dentro de este circuito se incluye a los pacientes como uno de los elementos fundamentales.

Estos pacientes suelen iniciar el tratamiento con estos fármacos por indicación de un especialista (Reumatólogo, Traumatólogo, Oncólogo...) que como primer escalón de este proceso deben informar al paciente sobre el tratamiento que van a comenzar a tomar para posteriormente ser derivados a su Médico de Atención Primaria.

En el segundo escalón nos encontraríamos con los médicos de Atención Primaria y con los odontólogos. Es importante que estos facultativos conozcan muy bien el riesgo al que está expuesto cada paciente y cuál debe de ser su actuación. Para ello es fundamental que manejen los siguientes algoritmos (ALGORITMOS 2, 3, 4 y 5),

haciendo especial hincapié en aquellos pacientes oncológicos que son los de mayor riesgo.

Desde Atención Primaria es fundamental la exploración y el seguimiento de cada paciente para poder diagnosticar cualquier posible complicación en los estadios más precoces y poder derivar a los pacientes al odontólogo para tratar y manejar la complicación incipiente del paciente de forma conservadora o a cirugía oral donde un cirujano maxilofacial lo valoraría en caso de que el paciente necesite un tratamiento más agresivo (realizar un legrado, extracción de una pieza dentaria o de un quiste...).

Este es el escalón más importante y es fundamental que ambos facultativos conozcan el manejo de estos pacientes, así como que se aseguren de que el paciente tiene un nivel de educación y de conocimiento adecuado en lo que se refiere a la medicación, los efectos secundarios que pueden desencadenarse y en la prevención de los mismos manteniendo una correcta higiene bucal y vigilando la aparición de cualquier síntoma que puedan manifestar (ALGORITMO 6).

Este es el punto que queremos valorar con este trabajo, ya que ya se han realizado otros trabajos previos de conocimiento, organización y preparación a nivel de médicos de Atención Primaria (32) y de odontólogos (33).

De este modo se puede detectar cómo funcionan estos algoritmos que se han desarrollado y en que punto del proceso pueden encontrarse fallos o debilidades que habría que intentar subsanar, ya que el detectar en estadios precoces esta patología ahorraría muchas complicaciones a los pacientes y permitiría un manejo más sencillo de la misma.

11. CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos intentaríamos concluir si los protocolos elaborados son de utilidad.

Para ellos se valora que:

- Los pacientes tengan buena información sobre estos fármacos y sus posibles efectos secundarios, así como estar concienciados de mantener una buena higiene bucal y consultar ante cualquier síntoma o señal de que algo no va bien.
- Los médicos especialistas lo han acogido y entendido bien y lo llevan a cabo.

Si estas cuestiones son positivas, se valoraría el hecho de intentar hacer llegar el mensaje al mayor número de especialistas para que se activasen estos protocolos en todas las consultas y la osteonecrosis de los maxilares secundaria a la medicación se pudiese prevenir en el mayor número de casos posibles, ya que, a pesar de ser una

condición rara, no tiene cura y la trascendencia para los pacientes en lo que a su calidad de vida se refiere es muy grande.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the Jaws Associated with the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527–34.
2. Yamashita J, McCauley LK, Van Poznak C. Updates on osteonecrosis of the jaw. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010 4(3):200–6.
3. Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention and Treatment. Second Edition. Quintessence Publishing Co, Inc. Canada; 2011.
4. Silverman SL. Paget disease of bone: Therapeutic options. Vol. 14, *Journal of Clinical Rheumatology.* *J Clin Rheumatol;* 2008. 299–305.
5. Protocolo de actuación para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares secundaria a medicación. Junta de Castilla y León. Conserjería de Sanidad. Área de Salud Valladolid Oeste. 2018.
6. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1809–22.
7. Coleman RE. Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(3):165–76.
8. Fleisher KE, Kontio R, Otto S. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ)—a Guide to Research.
9. Denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_13-2014-denosumab/
10. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis - UpToDate [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/calcium-and-vitamin-d-supplementation-in-osteoporosis>
11. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756–65.
12. Nakagawa M, Kaneda T, Arakawa T, Morita S, Sato T, Yomada T, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) directly enhances osteoclastic bone resorption and survival of mature osteoclasts. *FEBS Lett.* 2000;473(2):161–4.
13. Ponzetti A, Pinta F, Spadi R, Mecca C, Fanchini L, Zanini M, et al. Jaw Osteonecrosis associated with Aflibercept, Irinotecan and Fluorouracil: Attention to Oral District. *Tumori J* [Internet]. 2016 Nov 13 [cited 2020 May 25];102(2_suppl):S74–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.5301/tj.5000405>
14. Miles D, Bridgewater J, Ellis P, Harrison M, Nathan P, Nicolson M, et al. Using bevacizumab to treat metastatic cancer: UK consensus guidelines. In: *British Journal of Hospital Medicine.* *Br J Hosp Med (Lond);* 2010. 670–7.
15. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(35):5132–9.
16. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to

- sunitinib. *Oral Maxillofac Surg.* 2011;15(1):63–6.
17. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic [1]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115–7.
 18. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3–23.
 19. Ruggiero, Salvatore L.; Dodson, T.D.; Fantasia, J.; Goodday, R.; Aghaloo, T.; Mehrotra, B.; O’Ryan F. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. Position Paper. *Transp Policy.* 2014;32(2):1–26.
 20. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 ;67(5 SUPPL.):75–84.
 21. Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(10):1259–65.
 22. Bisphosphonates Inhibit Angiogenesis in Vitro and Testosterone-Stimulated Vascular Regrowth in the Ventral Prostate in Castrated Rats - PubMed [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12438248/>
 23. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. Vol. 48, *Bone*. Bone; 2011. p. 677–92.
 24. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Is pH the Missing Part in the Pathogenesis Puzzle? *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 May;68(5):1158–61.
 25. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May;66(5):839–47.
 26. MCGowan K, MCGowan | T. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis.* 2017;1–10.
 27. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Osteonecrosis of the Jaw: Integrated Analysis From Three Blinded Active-Controlled Phase III Trials in Cancer Patients With Bone Metastases - PubMed [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21986094/>
 28. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567–75.
 29. 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(3):318–24.
 30. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):826–36.
 31. Niesvizky R, Badros AZ. Complications of multiple myeloma therapy, part 2: Risk reduction and management of venous thromboembolism, osteonecrosis of the jaw, renal complications, and anemia. In: *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. J Natl Compr Canc Netw*; 2010.
 32. Pérez, A. & Redondo L. Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos. Conocimiento y repercusión en el ámbito del área de salud oeste de Valladolid. Trabajo Fin de Grado Universidad Europea Miguel de Cervantes.2018.
 33. López, M. & Redondo L. Cuestionario de salud en relación con fármacos antirresortivos óseos: Bifosfonatos, Denosumab y Fármacos Antiangiogénicos. Trabajo Fin de Grado Univeresidad Europea Miguel de Cervantes. 2018.

13. ANEXOS

13.1 ENCUESTA, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO



CUESTIONARIO BISFOSFONATOS / DENOSUMAB / FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS

CONSULTA	NÚM.		
CUESTIONARIO: <input type="text"/>	<input type="text"/>	EDAD: <input type="text"/>	SEXO: <input type="text"/>
CLAVE: <input type="text"/>	FECHA: <input type="text"/>		

SI NO
1-Padece usted osteoporosis ?

SI NO
1-Padece usted o ha sufrido algún proceso oncológico ?

3-Toma usted en la actualidad alguno de estos medicamentos ?

ÁCIDO ETIDRÓNICO: <input type="checkbox"/> -OSTEUM	ÁCIDO CLODRÓNICO: <input type="checkbox"/> -BONEFOS	ÁCIDO PAMIDRÓNICO: <input type="checkbox"/> -PAMIDRONATO -AREDIA
ÁCIDO ALENDRÓNICO: <input type="checkbox"/> -ÁCIDO ALENDRÓNICO -FOSAMAX -BINOSTO -ADELAN -BIFOAL -SOLUDRONATE	ÁCIDO ALENDRÓNICO Y COLECALCIFEROL: <input type="checkbox"/> -ÁCIDO ALENDRÓNICO / COLECALCIFEROL -FOSAVANCE -ADROVANCE	
ÁCIDO IBANDRÓNICO: <input type="checkbox"/> -ÁCIDO IBANDRÓNICO -BONVIVA -ABRION -BONDRONAT	ÁCIDO RISEDRÓNICO: <input type="checkbox"/> -RISEDRONATO -ACTONEL -ACREL -ARISOCARE	ÁCIDO ZOLEDRÓNICO: <input type="checkbox"/> -ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

Prolia® <input type="checkbox"/>	Xgeva® <input type="checkbox"/>
----------------------------------	---------------------------------

Avastin® <input type="checkbox"/>	Sutent® <input type="checkbox"/>	Zaltrap® <input type="checkbox"/>
-----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------

- 4-Ha tomado en el pasado alguno de estos medicamentos ? SI NO
- 5-Cuánto tiempo ha tomado (ó sigue tomando) esta medicación ?
MÁS DE 5 AÑOS
MENOS DE 5 AÑOS
- 6-En el momento de iniciar el tratamiento con esta medicación recibió información sobre los efectos secundarios ? SI NO
- 7-En el momento de iniciar el tratamiento le indicaron si precisaba control y revisión por su odontólogo ? SI NO
- 8-Ha tenido algún problema relacionado con esta medicación en la cavidad oral ? SI NO
- 9-Durante el tratamiento con esta medicación requirió alguno de estos procedimientos: extacción dentaria, cirugía oral, implantes, tratamiento de encías ? SI NO
- 10-Señale su relación con las siguientes situaciones:
- | | SI | NO |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| -Tabaco | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -Alcohol | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -Diabetes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -Artritis reumatoide | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -Prótesis removible | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -Tratamiento con corticoides | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

CUESTIONARIO DE SALUD EN RELACIÓN CON FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS ÓSEOS: Bisfosfonatos, denosumab y fármacos antiangiogénicos

HOJA DE INFORMACIÓN

Investigador principal:

Ángel P. Fernández Núñez
Alumno de 6º curso del Grado de Medicina – Facultad de Medicina (UVA)
Trabajo de Fin de Grado (TFG)
Director del TFG: Dr. Luis M. Redondo – Cirujano Oral y Maxilofacial
Profesor Asociado de Cirugía Maxilofacial – Departamento de Cirugía, Oftalmología,
Otorrinolaringología y Fisioterapia - Universidad de Valladolid.

Realización del estudio:

Consultas de Cirugía Oral – Hospital Univ. Río Hortega de Valladolid.
Servicio Regional de Cirugía Oral y Maxilofacial – Sacyl - ASVAO

Se le está pidiendo que conteste unas preguntas que nos permitan recolectar datos sobre su salud porque usted toma o ha tomado alguno de los fármacos que se indican en el cuestionario. Este tipo de estudios se realiza para poder saber más sobre los efectos secundarios de esta medicación y así poder encontrar mejores tratamientos / parámetros de seguimiento para personas que precisen este tipo de medicación.

Su participación es completamente voluntaria; si no desea hacerlo su cirujano maxilofacial continuará con su atención habitual y su negativa no le traerá ningún inconveniente.

Lea toda la información que se le ofrece en este documento y haga todas las preguntas que necesite al investigador que se lo está explicando, antes de tomar una decisión.

El Investigador Principal será quien dirija el estudio; ni él, ni el equipo de investigador recibirá pago alguno por realizarlo.

El propósito/objetivo de esta investigación es valorar el grado de información médica y odontológica que posee el paciente en relación con los efectos secundarios derivados de esta medicación sobre el maxilar y la mandíbula.

Los fármacos antirresortivos óseos se utilizan en pacientes que padecen osteoporosis y afectación ósea de procesos oncológicos, fundamentalmente. Existe una condición rara y poco frecuente que es la necrosis ósea de los maxilares en pacientes que toman esta medicación. El notable beneficio de su uso condiciona su utilización en este tipo de patologías. El riesgo de la población con osteoporosis es prácticamente nulo, siendo mayor en pacientes oncológicos que reciben altas dosis de estos fármacos.

Se ha demostrado que una información eficiente sobre el paciente, asociada a una práctica odontológica siguiendo las pautas y guías de práctica clínica, minimizan estos efectos secundarios.

Con la información de este cuestionario pretendemos conocer el grado de información que posee el paciente: identificación de la medicación, conocimiento de los efectos secundarios de la misma, dosis y factores de salud que supongan un riesgo asociado.

Los resultados obtenidos servirán para la elaboración del Trabajo Fin de Grado del alumno y serán de notable utilidad en el estudio de esta patología.

El cuestionario es anónimo y no se recogerá ningún dato personal que puede identificarle ni ningún otro dato de su ficha odontológica.

Usted es libre de retirar su consentimiento para participar en la investigación en cualquier momento sin que esto lo perjudique en su atención odontológica posterior; simplemente deberá notificar al investigador de su decisión (oralmente o por escrito: especificar).

Si algunas preguntas lo ponen incómodo, dígaselo a la persona que se las está haciendo y puede no contestar alguna de ellas si así lo prefiere. De todas maneras, lo ideal es tratar de dar toda la información requerida para que el estudio se haga en forma correcta. Puede suspender su participación en cualquier momento.

El presente trabajo de investigación ha sido evaluado y autorizado por el Comité Ético de la Universidad Europea Miguel de Cervantes de Valladolid.

**CUESTIONARIO DE SALUD EN RELACIÓN CON FÁRMACOS
ANTIRRESORTIVOS ÓSEOS:
Bisfosfonatos, denosumab y fármacos antiangiogénicos**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído la hoja de información del Consentimiento Informado, he recibido una explicación satisfactoria sobre los procedimientos del estudio y su finalidad.

He quedado satisfecho con la información recibida, la he comprendido y se me han respondido todas mis dudas. Comprendo que mi decisión de participar es voluntaria.

Presto mi consentimiento para la recolección de datos/la realización de la encuesta propuesta y conozco mi derecho a retirarlo cuando lo desee, con la única obligación de informar mi decisión al médico responsable del estudio.

_____ Firma
Fecha

Revocación del Consentimiento Informado:

_____ Firma
Fecha

Título: Cuestionario de salud en relación con fármacos antirresortivos óseos: bisfosfonatos, denosumab y fármacos antiangiogénicos.

Investigador Principal: Ángel P. Fernández Núñez

Versión: 1.0

Fecha: marzo-2020

13.2 ALGORITMOS (ANEXOS 1-6)

ANEXO 1

Evaluación del riesgo y protocolo de actuación

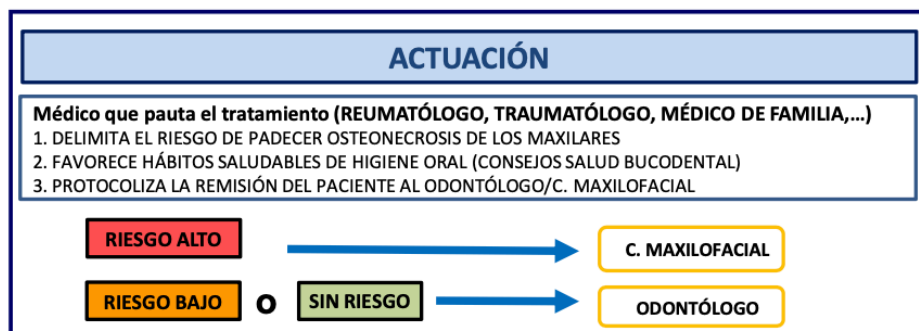
PACIENTE EN TRATAMIENTO:

- **Fármacos antirresortivos**
 - Bisfosfonatos
 - Denosumab
- **Fármacos antiangiogénicos**
 - Afibercept
 - Bevacizumab
 - Sunitinib

Paciente con:
Ca. de próstata
Ca. de mama
Mieloma
Osteoporosis
Enf. de Paget

DEFINICIÓN DE OSTEONECROSIS SECUNDARIA A MEDICACIÓN:

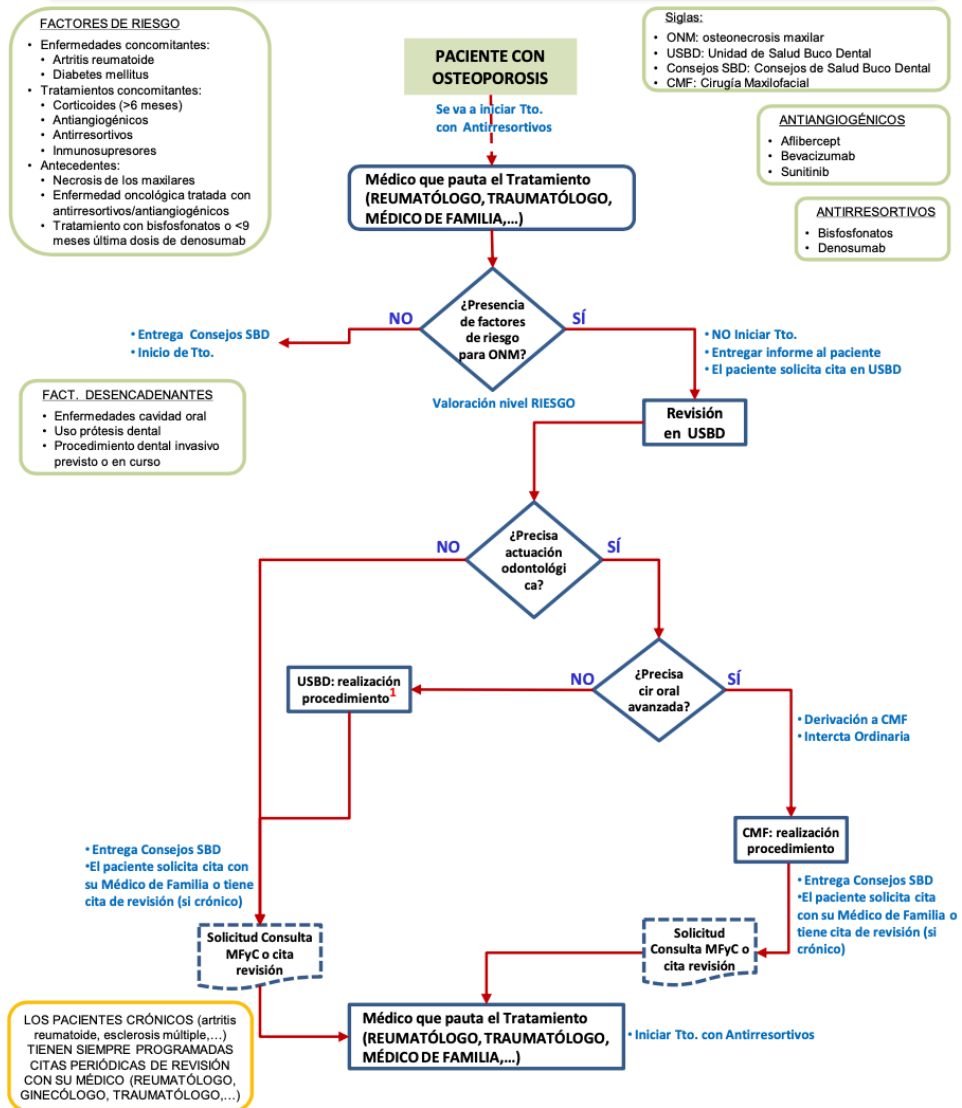
- Exposición ósea maxilar o mandibular en paciente con medicación antirresortiva o antiangiogénica.
- Persiste más de 8 semanas sin tendencia a la curación.
- Antecedente reciente de extracción dentarias, roce de prótesis o cirugía oral.
- No antecedente de radioterapia en cabeza y cuello.



Osteonecrosis maxilar 20180531

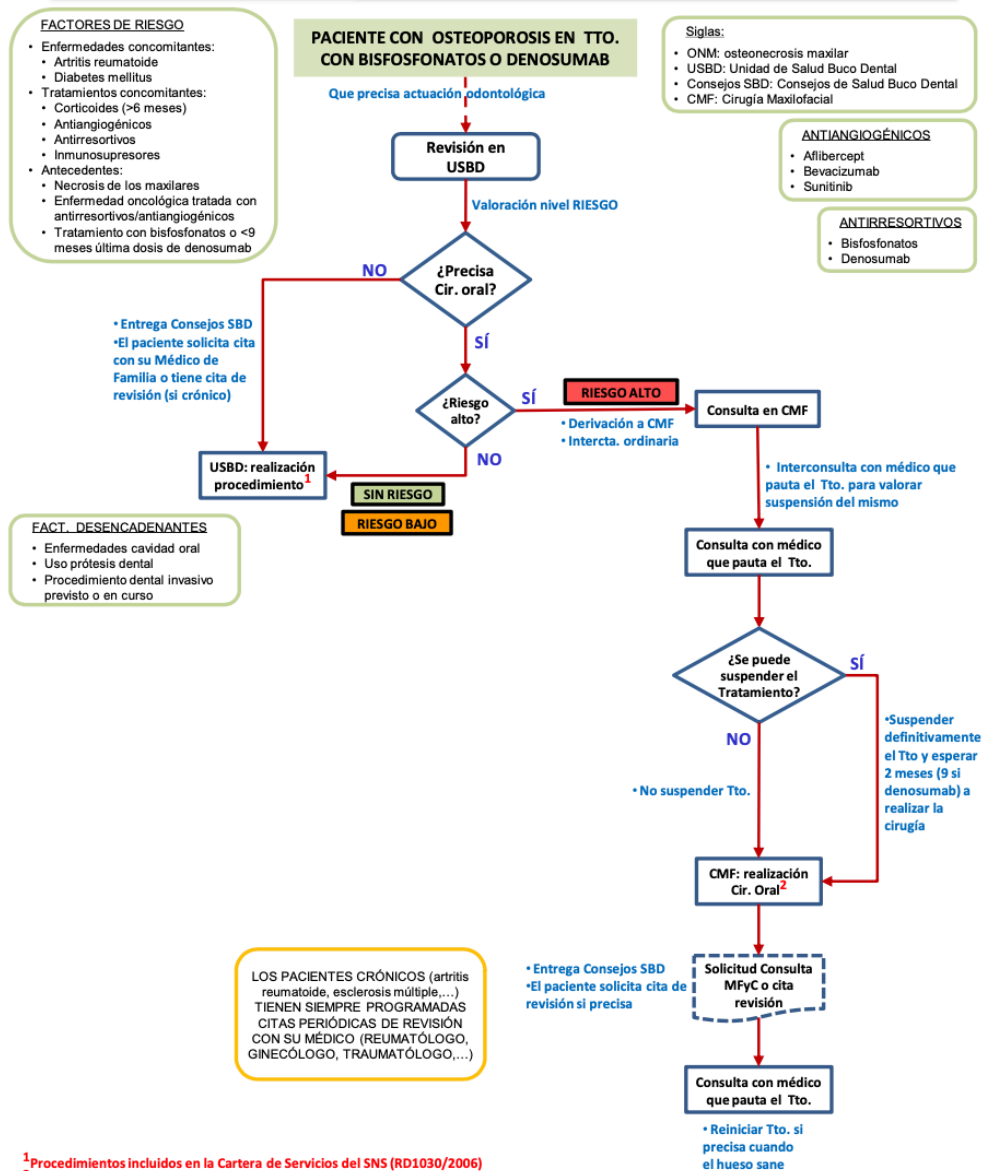
ANEXO 2

FLUJOGRAMA 1: Paciente con osteoporosis antes de iniciar terapia antirresortiva



ANEXO 3

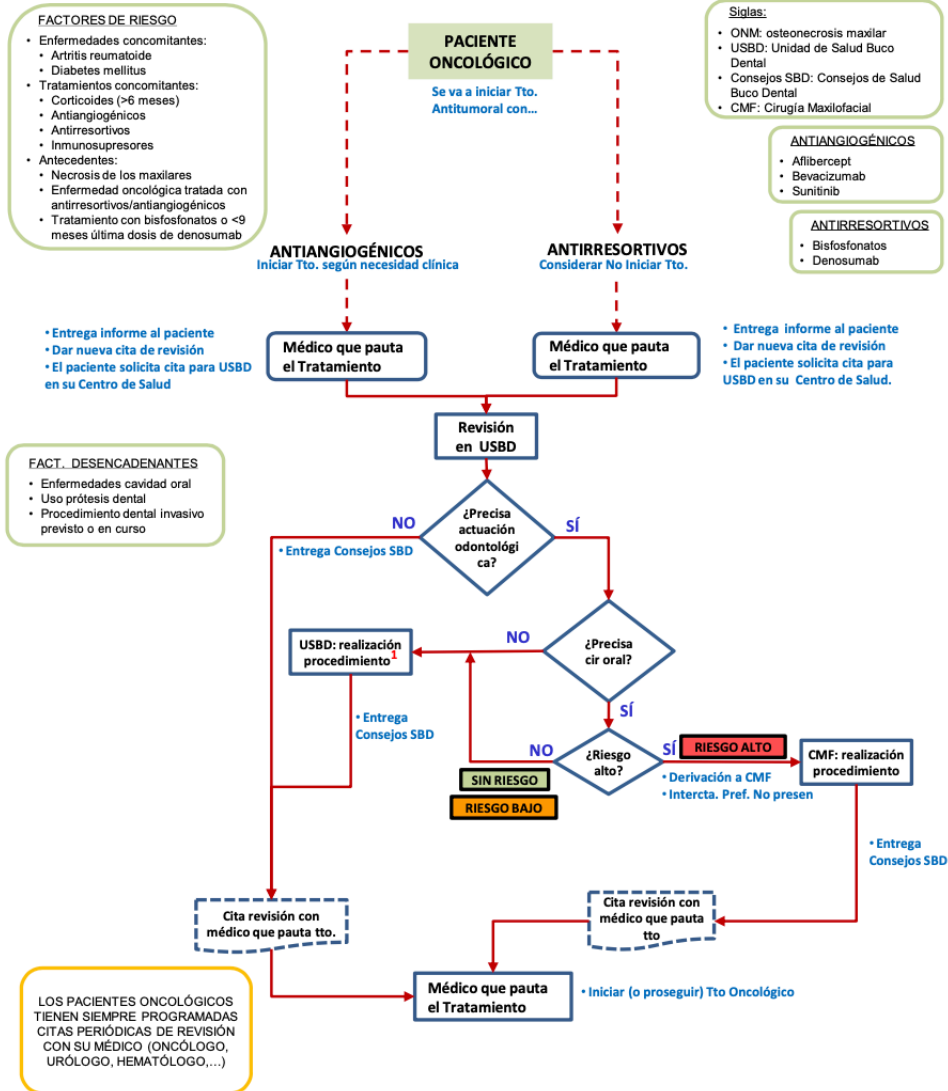
FLUJOGRAMA 2: Paciente con osteoporosis en tratamiento con terapia antirresortiva



ANEXO 4



FLUJOGRAMA 3: Paciente oncológico antes de iniciar tratamiento con antirresortivos y/o antiangiogénicos

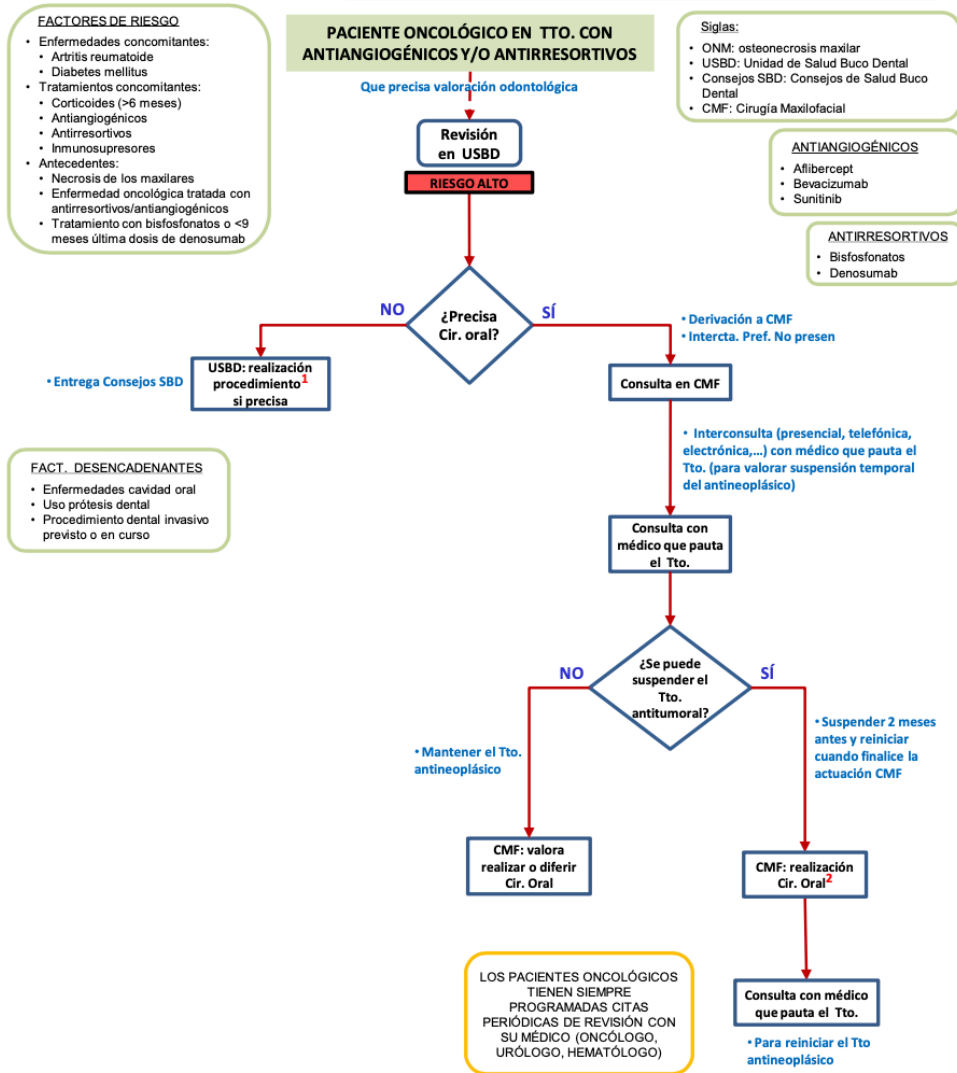


¹Procedimientos incluidos en la Cartera de Servicios del SNS (RD1030/2006)

ANEXO 5



FLUJOGRAMA 4: Paciente oncológico en tratamiento con antirresortivos y/o antiangiogénicos



¹Procedimientos incluidos en la Cartera de Servicios del SNS (RD1030/2006)

²La Cir. Oral puede ser inmediata si la patología del paciente lo justifica. Debe reflejarse en el C.I.

ANEXO 6

CONSEJOS DE SALUD BUCODENTAL

<p>LAVARSE LOS DIENTES DESPUÉS DE CADA COMIDA Y ANTES DE ACOSTARSE</p> 	<p>CEPILLARSE LA LENGUA</p> 	<p>USAR SEDA DENTAL</p> 
<p>DIETA EQUILIBRADA</p> 	<p>INCREMENTAR LA INGESTA DE FRUTAS Y VERDURAS FRESCAS</p> 	<p>REDUCIR EL CONSUMO DE AZÚCARES</p> 
<p>NO TABACO NO ALCOHOL</p> 	<p>VISITAR AL MENOS UNA VEZ AL AÑO AL ODONTÓLOGO</p> 	<p>CONSULTAR ANTE CUALQUIER SÍNTOMA</p> 

“El Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del HURH obtuvo un premio de fidelización MIR en junio de 2019 (“Premios José M. Segovia de Arana”) de Sacyl con un proyecto en relación con la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos. La programación de inicio de consultas y quirófanos se pretendía iniciar a finales de marzo de 2020. La pandemia por Sars-Cov-2 truncó la fase de ejecución de este TFG, habiendo completado todas las fases preliminares.”

EFECTO DE LA MEDICACIÓN ANTIRRESORTIVA ÓSEA SOBRE LOS MAXILARES.

ENCUESTA SOBRE EL CONOCIMIENTO DE DICHA PATOLOGÍA A PACIENTES DE UNA CONSULTA DE CIRUGÍA ORAL.

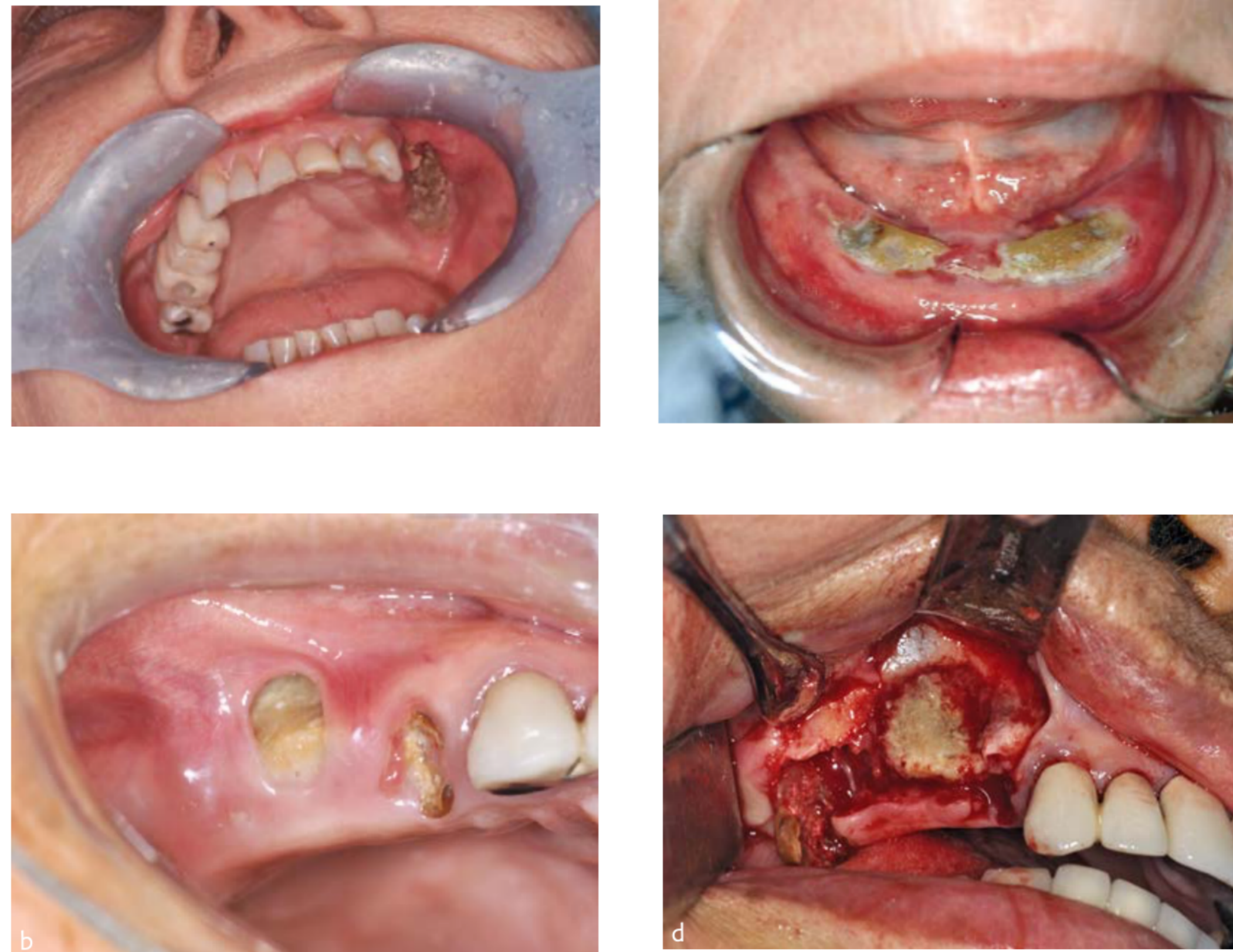
Autor: Ángel Pedro Fernández Núñez. Tutor: Dr. Luis Miguel Redondo González.
Grado en Medicina. Universidad de Valladolid

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis mandibular es una complicación secundaria poco frecuente pero muy grave derivada de la toma de medicación antirresortiva. Los principales grupos de riesgo relacionados con esta patología son: pacientes oncológicos con metástasis óseas y pacientes con osteoporosis/osteopenia.

Diagnóstico de osteonecrosis mandibular según la definición de la AAOMS 2014:

- Terapia previa o actual antirresortiva y/o antiangiogénica.
- Exposición del hueso maxilar/mandibular de evolución > 8 semanas sin tendencia a la curación.
- Ausencia de antecedente radioterápico o metastásico sobre el hueso maxilar o la mandíbula.



Estadios de evolución definidos por la AAOMS que determinan el pronóstico y manejo clínico de la enfermedad:

- Categoría de riesgo: tratamiento con bifosfonatos sin presencia de tejido óseo expuesto y/o necrótico.
- Estadio 0: hallazgos clínicos inespecíficos: movilidad dentaria, fístula periapical, dolor sinusal, afectación neurosensorial.
- Estadio 1: hueso expuesto en paciente asintomático.
- Estadio 2: hueso expuesto asociado a dolor, inflamación de tejidos blandos adyacentes o infección secundaria.
- Estadio 3: alguno de los estadios previos, asociado a uno o más de las siguientes condiciones clínicas: fractura patológica, fístula extraoral, fístula oroantral o evidencia radiográfica de osteólisis que afecte al borde inferior de la mandíbula o el suelo del seno maxilar.

OBJETIVO

- Valorar el impacto y los cambios provocados tras la implantación de los protocolos publicados en el "Protocolo de actuación para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares secundaria a medicación". (2)
- Realizar un estudio trasversal descriptivo para valorar la eficacia del protocolo en la prevención de la osteonecrosis mandibular y su diagnóstico en estadios precoces.
- Determinar el conocimiento de los pacientes con tratamientos antirresortivos; sobre dichos fármacos, sus efectos secundarios y de las medidas para su prevención al visitar por primera vez la consulta de cirugía oral.

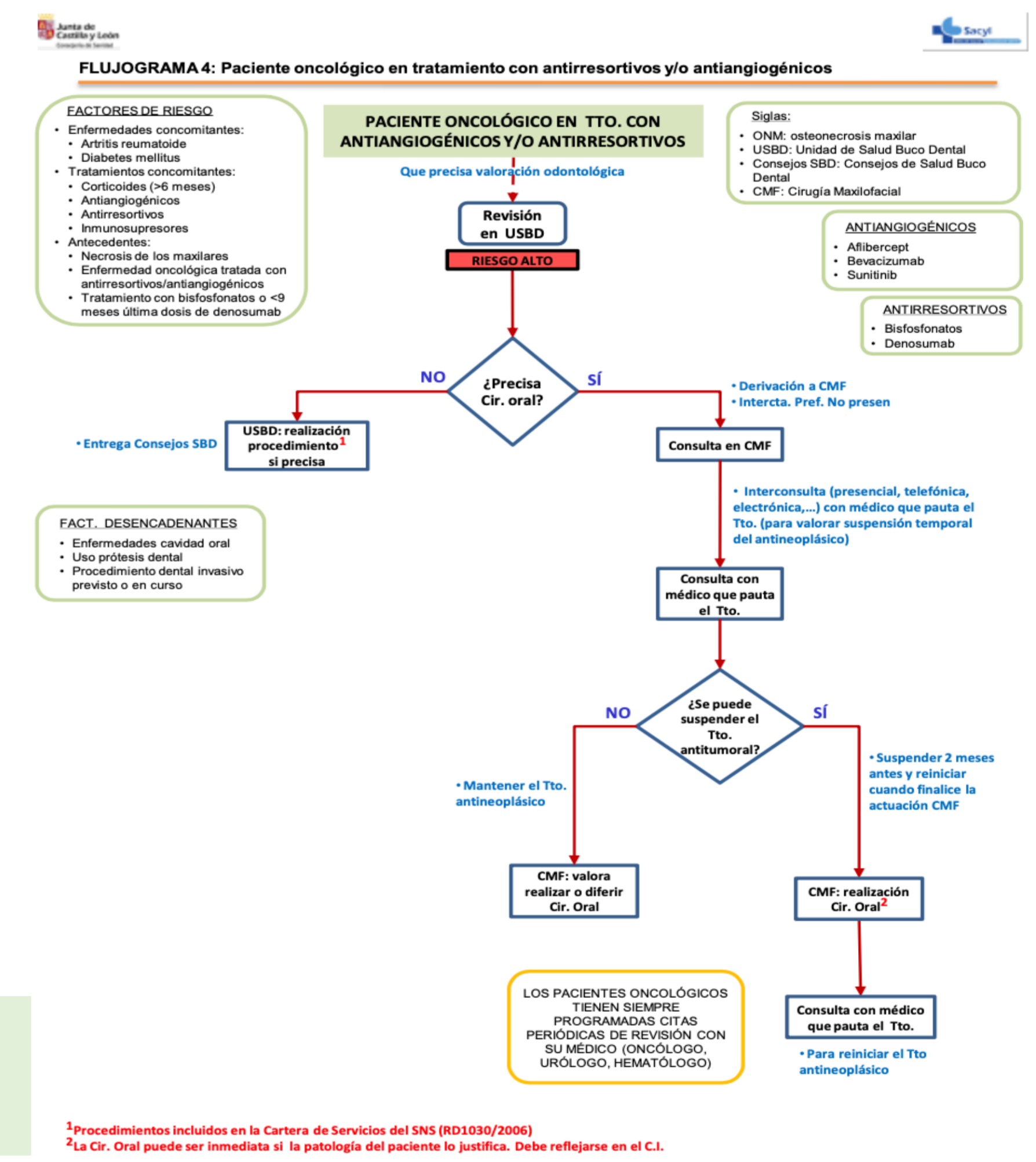
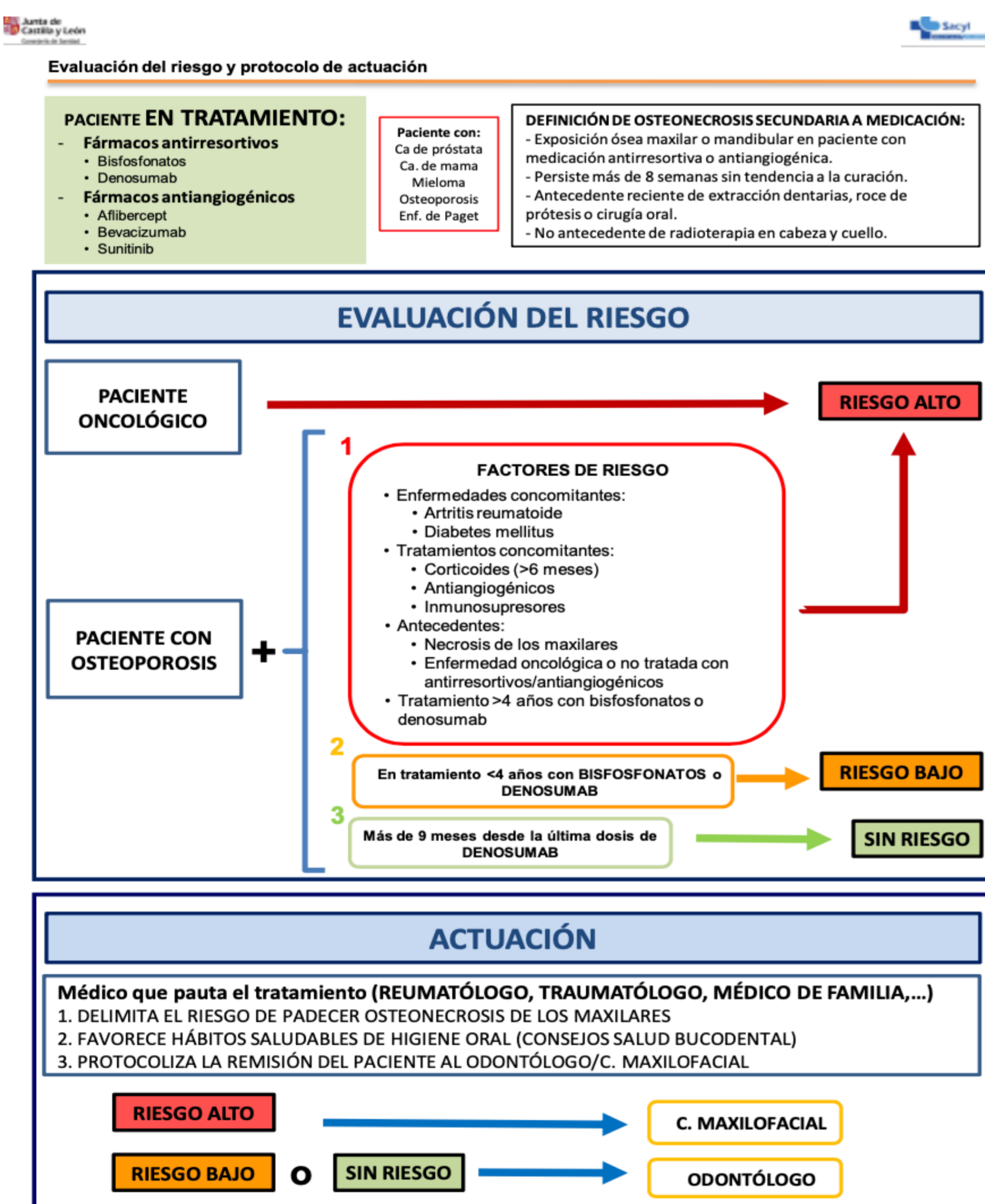
MATERIAL Y MÉTODOS

- Algoritmo de evaluación del riesgo y protocolo de actuación.

- Cuestionario anonimizado de salud que recoge:

- Datos clínicos del paciente referente a su patología.
- Tipo de tratamiento de la misma.
- Duración del tratamiento.
- Factores de riesgo de la patología.
- Conocimiento de los posibles efectos resultantes del tratamiento.

- Algoritmos sobre el manejo de diferentes pacientes según su patología de base.



RESULTADOS

Esperábamos obtener un tamaño de muestra de 25 - 50 pacientes. Una vez realizados los cuestionarios y recogidos los resultados iban a ser codificados. Tras codificarlos se iban a transferir a una tabla de Excel a partir de la cual obtener los distintos porcentajes de cada variable recogida y así poder analizar los datos pudiendo valorar la situación de forma real.

CONCLUSIÓN

Si los resultados obtenidos fuesen positivos podríamos concluir que los protocolos elaborados son de utilidad. Se valoraría el hecho de intentar hacer llegar el mensaje al mayor número de especialistas para que se activasen estos protocolos en todas las consultas y la osteonecrosis de los maxilares secundaria a la medicación se pudiese prevenir en el mayor número de casos posibles, ya que, a pesar de ser una condición rara, no tiene cura y la trascendencia para los pacientes en lo que a su calidad de vida se refiere es muy grande.

REFERENCIAS

1. Ruggiero, Salvatore L.; Dodson, T.D.; Fantasia, J.; Goodday, R.; Aghaloo, T.; Mehrotra, B.; O’Ryan F. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. Position Paper. Transp Policy. 2014;32(2):1–26.
2. Protocolo de actuación para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares secundaria a medicación. Junta de Castilla y León. Conserjería de Sanidad. Área de Salud Valladolid Oeste. 2018.
3. Fleisher KE, Kontio R, Otto S. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ)—a Guide to Research.