



Osteonecrosis de los maxilares relacionadas con medicamentos desencadenadas por implantes sometidos a carga funcional

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.

José Milla Sitges

Oviedo 2021

Universidad de Oviedo



Osteonecrosis de los maxilares relacionadas con medicamentos desencadenadas por implantes sometidos a carga funcional

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas.

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

Doctorando
José Milla Sitges

Directores
Prof. Dr. Luis Manuel Junquera Gutiérrez
Dr. Matías Ferrán Escobedo Martínez



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Osteonecrosis de los maxilares relacionadas con medicamentos desencadenadas por implantes sometidos a carga funcional	Medication-related osteonecrosis of the jaw triggered by functionally loaded implants
2.- Autor	
Nombre: José Milla Sitges	DNI/Pasaporte/NIF: _____
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado	

RESUMEN (en español)

Antecedentes:

Hasta hace 10 años la relación entre implantes dentales y las osteonecrosis de los maxilares relacionadas con medicamentos (MRONJs) solo se contemplaba por el acto de la colocación del implante. En 2010 se documenta por primera vez, la relación de la MRONJ no solo con el propio acto de la cirugía implantológica, sino con la presencia de un implante osteointegrado y con carga funcional. Con ello, se establece la posible existencia de dos tipos de osteonecrosis relacionadas con los implantes dentales

Objetivos:

1. Conocer las características de las denominadas, en la literatura, como osteonecrosis por implantes cargados (*Implant Presence-Triggered Osteonecrosis*) (IPTO), así como los posibles factores de riesgo y sus complicaciones, a la vez que establecer posibles diferencias entre este tipo de osteonecrosis y las desencadenadas por el acto quirúrgico de inserción del implante (*Implant Surgery-Triggered Osteonecrosis*) (ISTO).
2. Identificar las principales características de las fracturas mandibulares asociadas a las MRONJs inducidas por implantes sometidos a carga evaluando posibles diferencias con las fracturas en pacientes con osteonecrosis no relacionables con implantes cargados.

Material y Método:

Se realizó un estudio analítico observacional de carácter retrospectivo comparando las características de 81 pacientes con IPTO respecto a las documentadas en 22 pacientes diagnosticados de ISTO. Las variables investigadas en estos dos grupos fueron: edad, sexo, localización de la MRONJ, evolución de la osteonecrosis, presencia de fracturas mandibulares, enfermedad primaria por la que recibió el medicamento, tipo, vía de administración y duración (en meses) del antirresortivo recibido, corticoterapia concomitante, estadio de la MRONJ (I-II-III), número de implantes colocados e involucrados en la MRONJ, tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la MRONJ y la

colocación de los implantes (en meses), métodos de imagen empleados para el diagnóstico y tipo de cirugía aplicada. Similarmente se compararon las características de 8 pacientes con fracturas de la mandíbula en función de que la misma se desencadenara en pacientes con IPTO o fuera secundaria a una MRONJ no relacionada con implantes dentales.

Resultados:

Significativamente, los pacientes con osteonecrosis desencadenadas por implantes dentales sometidos a carga presentan con relación a los enfermos con osteonecrosis provocada por la colocación del implante: un menor tiempo de ingesta del antirresortivo, un estadio evolutivo más avanzado, un mayor riesgo de fracturas mandibulares y un mayor intervalo temporal entre la colocación del implante y el diagnóstico de la osteonecrosis. Para su tratamiento requieren de la retirada de un mayor número de fijaciones. Significativamente el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la osteonecrosis y la fractura mandibular fue mayor en el grupo de pacientes con implantes sometidos a carga funcional.

Conclusiones:

Las IPTO son más frecuentes que las ISTO. Se presentan en pacientes de 68 años de edad media, preferentemente mujeres, pueden afectar a ambos maxilares, y se relacionan con la ingesta oral, intravenosa o subcutánea de un antirresortivo. Pueden acontecer muchos años después de la colocación del implante lo que obliga a mantener un riguroso protocolo de control.

RESUMEN (en inglés)

Background:

Until 10 years ago, the relationship between dental implants and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) was only considered by implant placement. In 2010, the relationship between MRONJ was documented for the first time, not only with the implant surgery itself, but also with the presence of an osseointegrated and functionally loaded implant. With this, the possible existence of two types of osteonecrosis related to dental implants is established.

Objectives:

1. To know the characteristics of the so-called, in the literature, as osteonecrosis due to loaded implants (Implant Presence-Triggered Osteonecrosis) (IPTO), as well as the possible risk factors and their complications, while establishing possible differences between this type of osteonecrosis and those triggered by the surgical act of inserting the implant (Implant Surgery-Triggered Osteonecrosis) (ISTO).
2. Identify the main characteristics of mandibular fractures associated with MRONJs induced by loaded implants, evaluating possible differences with fractures in patients with osteonecrosis not related to loaded implants.

Materials and methods:

A retrospective, observational analytical study was conducted comparing the characteristics of 81 patients with IPTO with those documented in 22 patients

diagnosed with ISTO. The variables investigated in these two groups were: age, sex, location of the MRONJ, evolution of osteonecrosis, presence of mandibular fractures, primary disease for which the drug was received, type, route of administration and duration (in months) of the antiresorptive, concomitant corticosteroid therapy, MRONJ stage (I-II-III), number of implants placed and involved in MRONJ, time between MRONJ diagnosis and implant placement (in months), imaging methods used for the diagnosis and type of surgery applied. Similarly, the characteristics of 8 patients with jaw fractures were compared based on whether it was triggered in patients with IPTO or was secondary to MRONJ not related to dental implants.

Results:

In relation to patients with osteonecrosis caused by implant placement, patients with osteonecrosis triggered by loaded dental implants significantly present: a shorter time of ingestion of the antiresorptive, a more advanced evolutionary stage, a greater risk of mandibular fractures and a greater time interval between implant placement and diagnosis of osteonecrosis. For treatment they require the removal of a greater number of fixations. The time between the diagnosis of osteonecrosis and mandibular fracture was significantly longer in the group of patients with implants subjected to functional load.

Conclusions:

IPTO are more common than ISTO. They occur in patients with an average age of 68 years, preferably women, can affect both jaws, and are related to oral, intravenous or subcutaneous ingestion of an antiresorptive agent. They can occur many years after implant placement, which makes it necessary to maintain a rigorous protocol for these patients.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

A mi prometida Ángela, a toda mi familia y amigos. A todos aquellos quienes han influido en mi formación como persona y como profesional.

Agradecimientos

A mis directores Luis Manuel y Matías

ÍNDICE

	PÁGINA
1. Introducción	12
1.1. Bisfosfonatos	14
1.2. Denosumab	25
1.3. Osteonecrosis química de los maxilares	33
2. Estado actual del tema	43
3. Hipótesis y objetivos	49
3.1. Subestudio I	50
3.2. Subestudio II	51
4. Material y método	53
4.1. Subestudio I-A: revisión sistemática de la literatura	54
4.2. Subestudio I-B: casuística HUCA	57
4.3. Subestudio II: fracturas mandibulares en el HUCA	58
4.4. Análisis de los datos	59
5. Resultados	60
5.1. Subestudio I-A: revisión sistemática de la literatura	61
5.2. Subestudio I-B: casuística HUCA	75
5.3. Subestudio II: fracturas mandibulares en el HUCA	84
6. Discusión	89
6.1. Subestudio I: osteonecrosis desencadenadas por el implante cargado frente a las osteonecrosis desarrolladas por la colocación del implante	90
6.2. Subestudio II: fracturas mandibulares	95
7. Conclusiones	100
8. Bibliografía	103
9. Anexos	111
9.1. Comunicaciones en congresos	112
9.2. Publicaciones científicas en revistas indexadas	112
9.3. Capítulo de libro científico	113
9.4. Estudio estadístico	113

1.INTRODUCCIÓN

La homeostasis ósea es un proceso muy complejo que mantiene a este tejido en constante estado de remodelación. En él están implicados diferentes elementos celulares, estímulos físicos, químicos y bio-señales que han sido objeto de numerosos estudios^{1,2}. Este proceso fisiológico de resorción y aposición ósea, nos permite liberar al torrente sanguíneo distintos minerales esenciales como el calcio y el fósforo, así como la reparación de micro-lesiones óseas y la adaptación del esqueleto a los cambios en las fuerzas mecánicas que reciben constantemente^{3,4}. (Figura 1.1).

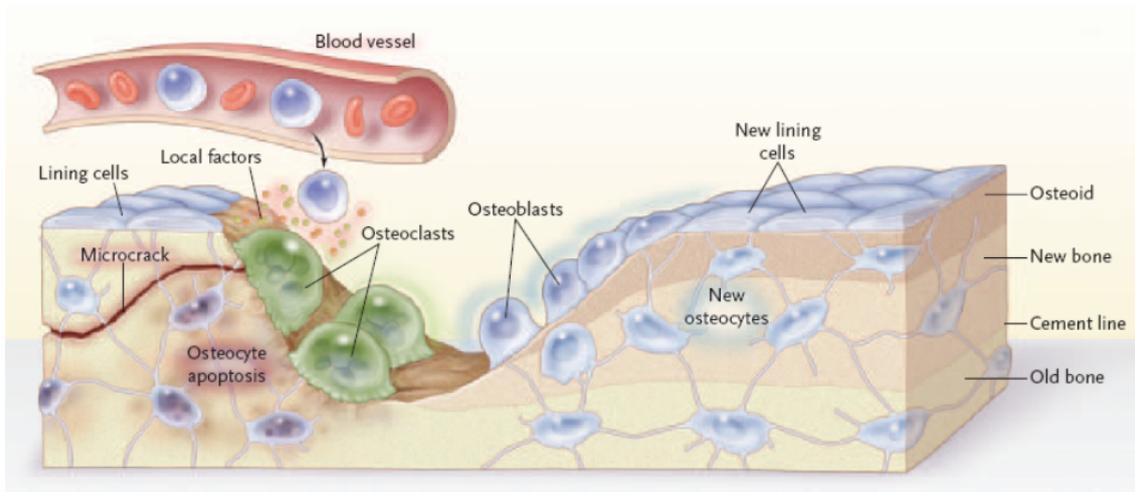


Figura 1.1. Proceso de remodelado óseo³.

A lo largo de la vida si este equilibrio homeostático fluctúa a favor de un incremento en actividad osteoclástica (resorción ósea), el ser humano se verá expuesto a desarrollar enfermedades del metabolismo óseo-mineral como por ejemplo la osteoporosis, la enfermedad de Paget y la artritis reumatoide. Por otra parte, encontramos otras enfermedades de origen oncológico como el mieloma múltiple o tumores sólidos cuyas metástasis tienen como tejidos diana al hueso, pudiendo también decantar esta balanza hacia un exceso de resorción ósea⁵.

En conclusión, si comprendemos el mecanismo de la homeostasis ósea, podremos entender a fisiopatología de las enfermedades del metabolismo óseo-mineral y el desarrollo de terapias contra estas patologías.

En 1969, Francis MD et al. y Fleisch H et al. ^{6,7}publicaron dos artículos en los que afirmaban que unos compuestos químicos “los bisfosfonatos”, descubiertos a finales del siglo XIX, podían inhibir la actividad osteoclástica. Estos trabajos abrieron la puerta a la investigación de estos fármacos por parte de la comunidad científica y la industria farmacéutica que en la actualidad, y tras diversas modificaciones químicas, son los medicamentos más usados para las alteraciones del metabolismo óseo en los países desarrollados.

**Bisphosphonate Meeting
1990
Royal College of
Physicians. London**

Back Row (left to right)

Pierre Meunier
Greg Mundy
Gideon Rodan
Mike Blackburn
Hal Ebetino

Front Row (left to right)

Herbert Fleisch
Dave Francis
Olav Bijvoet
Graham Russell



Figura 1.2. Reunión en 1990 de los precursores de uso de los bisfosfonatos para el tratamiento de enfermedades del metabolismo óseo-mineral.

En la década de los 90 y tras años de investigación se descubrió el RANK ligando (RANKL) molécula principal de la activación de los osteoclastos. El incremento de la expresión y producción del RANKL (y por tanto de un incremento de la resorción) , podría inhibirse y gracias a ello frenar el proceso de pérdida de masa ósea⁸. Debido a este descubrimiento se desarrollaron una serie de medicamentos capaces de frenar dicho proceso, denominados anticuerpos monoclonales entre los que se encuentra el Denosumab.

Los siguientes dos apartados se procederá a resumir las características de estos dos tipos de medicamentos.

1.1 BISFOSFONATOS

1.1.1 CONCEPTO:

Los bisfosfonatos (BFs) son análogos estables no metabolizables de pirofosfatos inorgánicos (PFI). Presentan una elevada afinidad por el hueso y su principal capacidad es la inhibición de la función osteoclástica⁹ (Figura 1.3).

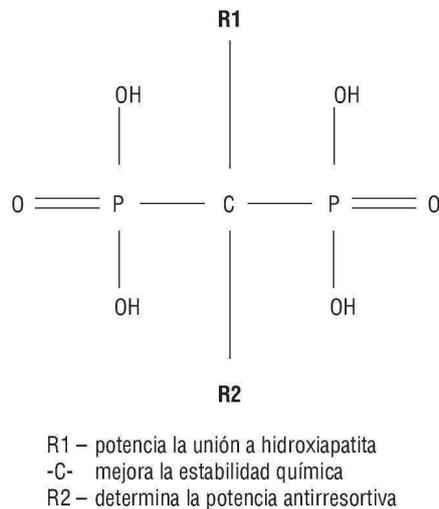


Figura 1.3. Estructura molecular del BF.

En 1971 Smith et al ¹⁰ publican el primer artículo con bisfosfonatos para el tratamiento de una enfermedad del metabolismo óseo mineral (enfermedad de Paget). En este trabajo en el que se incluía a 4 pacientes (a los cuales se les administró etidronato) mostraban mejores resultados con este fármaco que otros medicamentos utilizados anteriormente.

A su vez en esa misma década, se comenzó a comercializar estos compuestos químicos para el tratamiento de enfermedades de origen oncológico como el mieloma múltiple o para prevenir fracturas patológicas asociadas a tumores sólidos como el cáncer de mama y próstata. Finalmente en la década de los noventa es aprobado su uso para el tratamiento de la osteoporosis ^{9,11}.

1.1.2 ESTRUCTURA QUÍMICA:

Como hemos dicho anteriormente, los Bisfosfonatos son análogos estables de los pirofosfatos en los cuales el átomo de oxígeno (P-O-P) es remplazado por un carbono (P-C-P). Esto permite que el compuesto sea más estable y difícil de hidrolizar¹² (Ver Figura 1.3).

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 calcio¹³. Aun así sus propiedades biológicas vienen determinadas por las dos cadenas R1 y R2 unidas al carbono por medio de enlaces covalentes ¹⁴:

-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.

1.1.3 MECANISMO DE ACCIÓN:

Debido a la presencia del radical R1, los bisfosfonatos tienen una alta afinidad por la hidroxiapatita del hueso. Dependiendo del radical R1 que tenga, esa afinidad será mayor o menor por la matriz mineral. Cuando comienza el proceso de resorción y debido al microambiente ácido que crea el osteoclasto, el BF es liberado al intersticio produciéndose elevadas concentraciones del mismo (BF) en el medio. Posteriormente este es internalizado por el osteoclasto, inhibiendo su capacidad de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas lisosómicas necesarias para llevar a cabo la resorción ósea¹⁵.

Otros tipos de células como los osteoblastos, macrófagos, células endoteliales, monocitos y células neoplásicas (como las del mieloma) también son capaces de internalizar los BFs¹⁶ (Figura 1.4).

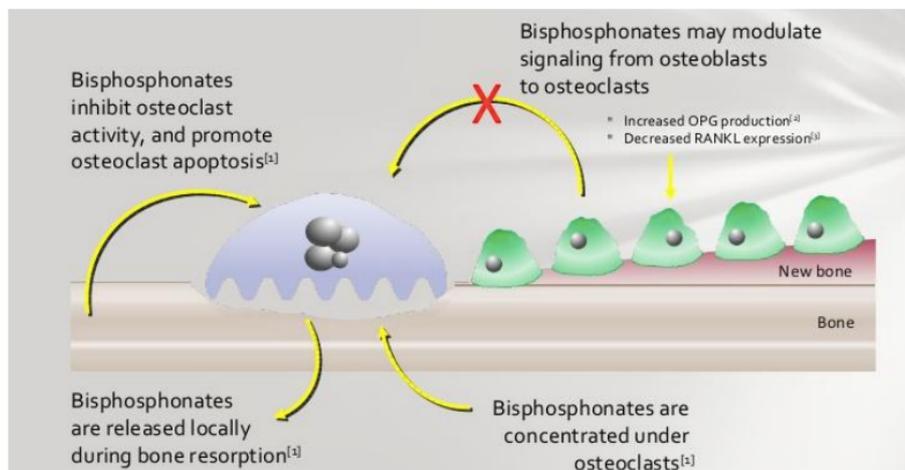


Figura 1.4. Interacción del BF en la actividad osteoclástica¹⁶.

En la actualidad según su mecanismo de acción los BFs se pueden clasificar en 3 generaciones:

1ª GENERACIÓN “Bisfosfonatos no nitrogenados (BFSNN)”

Este tipo de BFs son los primeros que desarrolló la industria farmacéutica. Tienen una mayor similitud a los PFI y presentan una menor potencia debido a la ausencia del nitrógeno en su estructura química.

Los BFSNN son incorporados en los correspondientes análogos β , γ - metileno no hidrolizables de la adenosina trifosfato (ATP)^{17,18}, por la inversión de las reacciones

aminoacil-tRNA-sintetasa que normalmente participan en la activación de los aminoácidos durante la síntesis de proteínas.

Este tipo de BF actúa sobre el osteoclasto induciéndole a la apoptosis debido a la acumulación intracelular de metabolitos generados por la degradación de ATP (Tipo AppCP) ¹⁹. Dentro de este grupo, los BFs más conocidos y empleados en clínica son el etidronato, clodronato y tiludronato (Figura 1.5).

2ª Y 3ª GENERACIÓN “Bisfosfonatos nitrogenados (BFSN)”:

Los BFS de 2ª y 3ª generación o BFS Nitrogenados (BFSN) son aquellos BFS que contienen en sus radicales nitrógeno y por consiguiente son mucho más potentes y efectivos^{19,20}.

Parece ser que su mecanismo de acción radica en 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, colesterol e isoprenoides. Este último es 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 estructural 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. Su inhibición por parte de estos BFs conlleva a la apoptosis celular^{19,20}.

Dentro de este grupo, los BFs más conocidos son el pamidronato, zolendronato, alendronato, ibandronato, risendronato (Figura 1.5).

Estructura molecular bifosfonatos

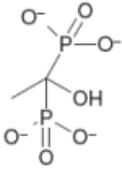
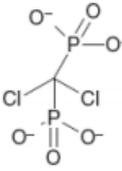
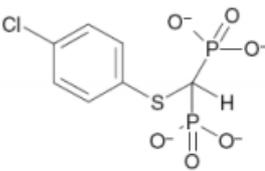
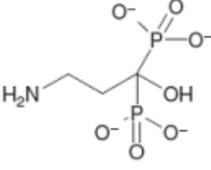
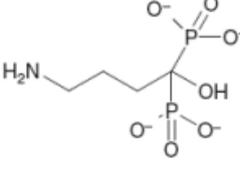
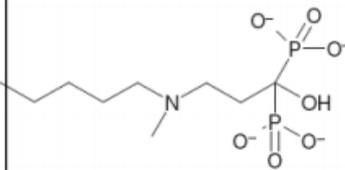
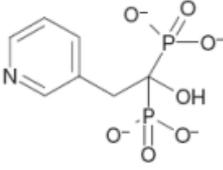
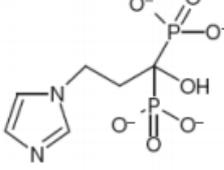
		
Etidronato	Clodronato	Tiludronato
		
Pamidronato	Alendronato	Ibandronato
		
Risendronato	Zolendronato	

Figura 1.5. Estructura química de los BFS más comunes²⁰.

La segunda generación estaría formada por unos BFS más potentes que los de primera generación, como el pamidronato. Estos difieren de los de la primera generación en que inhibe la resorción ósea a unas dosis que no afectan a la mineralización.

Finalmente, los de tercera generación como cabría esperar presentan una mayor potencia de acción que las dos generaciones anteriores. Entre ellos encontramos al zolendronato, el BF más potente por su alta actividad antiosteoclástica ²¹(Ver Figura 1.5).

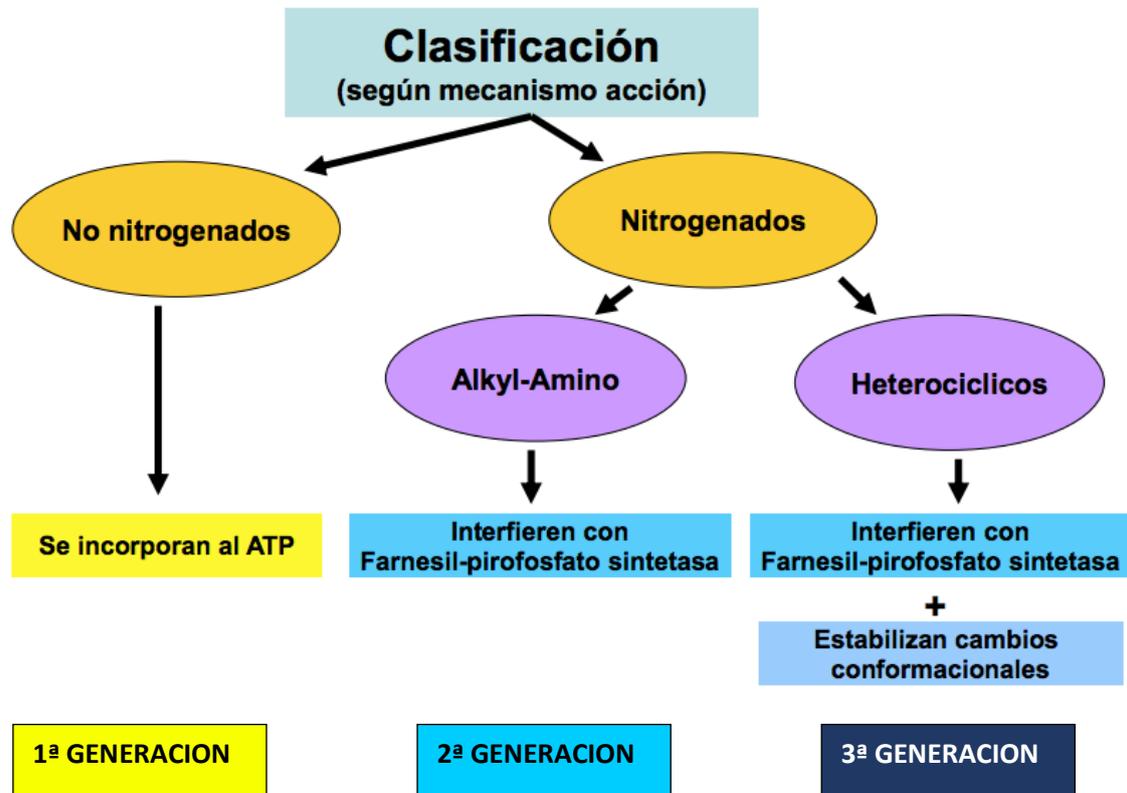


Figura 1.6. Clasificación de los BFS por generaciones²⁰.

Microscópicamente cuando el osteoclasto ingiere al bisfosfonato, sufre la alteración de su citoesqueleto, perdiendo el borde ondulado de la *laguna de Howship*, desprendiéndose de la superficie ósea y autodestruyéndose. Con la muerte celular del osteoclasto no se liberan proteínas inductoras como la BMP ni factores de crecimiento como insulina 1 y 2 (ILG1 e ILG2) encargados todos ellos de estimular en condiciones normales a los osteoblastos a formar nuevo hueso (inhibición del ciclo de recambio óseo²²).

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. Su clasificación dependerá de la vía de administración del fármaco:

Bisfosfonatos administrados por vía oral (VO):

La absorción es realizada por difusión pasiva en el estómago y en el intestino. Esta se verá disminuida cuando el fármaco es administrado con las comidas, especialmente con la presencia de calcio. Por ello se recomienda que la administración del

medicamento sea, al menos 30 minutos antes del desayuno y sólo con agua²³. Su biodisponibilidad es de un 0,7%, excretándose el restante porcentaje del mismo sin ser metabolizado.

Bisfosfonatos administrados por vía intravenosa (IV):

Estos bisfosfonatos presentan una biodisponibilidad del 70%. Este 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 ¹².

Independientemente de la vía con la que se administre el fármaco su vida media plasmática es de aproximadamente 1-2 horas. Pero cuando el bisfosfonato es captado por el hueso, este suele persistir internalizado en la matriz mineral durante años.

1.1.5 INDICACIONES DE LOS BISFOSFONATOS:

Estos medicamentos que llevan comercializados desde hace más de cuarenta años presentan múltiples indicaciones. Estas se pueden esquematizar de la siguiente manera ^{24,25,26} (Figura 1.7):



Figura 1.7. Indicaciones de los Bisfosfonatos²⁴.

1. AGENTE ANTIOSTEOLÍTICO EN PACIENTES CON ALTA RESORCIÓN ÓSEA:

OSTEOPOROSIS:

La **osteoporosis** es un problema sanitario global cuya importancia va en aumento debido al envejecimiento de la población. Se define como un trastorno esquelético sistémico caracterizado por una pérdida de masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consecuente incremento de la fragilidad y mayor susceptibilidad a las fracturas ²⁷. La prevalencia aumenta con la edad desde el 15% para las edades comprendidas entre 50 y 59 años hasta una prevalencia mayor al

80% para las mujeres con una edad superior a 80 años²⁸. Según los datos del estudio NHANES III en varones mayores de 50 años la prevalencia de osteoporosis es de un 8%²⁹.

En 2016 en España un estudio de Díaz Curriel et al.³⁰, calculaba que 2 millones de mujeres y 800.000 varones presentaban osteoporosis. Este trabajo evaluó a 1.305 mujeres españolas entre 20 y 80 años, encontrándose una prevalencia en mujeres mayores de 50 años del 26,07% (IC 95%, 22,57-29,57%). Ese mismo estudio arrojó una prevalencia en varones del 8,1% en mayores de 50 años, asciendiendo con la edad hasta el 11,3% en mayores de 70 años (Figura 1.8).

El tratamiento para la osteoporosis puede incluir:

- Cambios al estilo de vida (la dieta y rutina de ejercicio)
- Suplementos de calcio y vitamina D
- Tratamiento médico con aminobisfosfonatos (VO o IV)

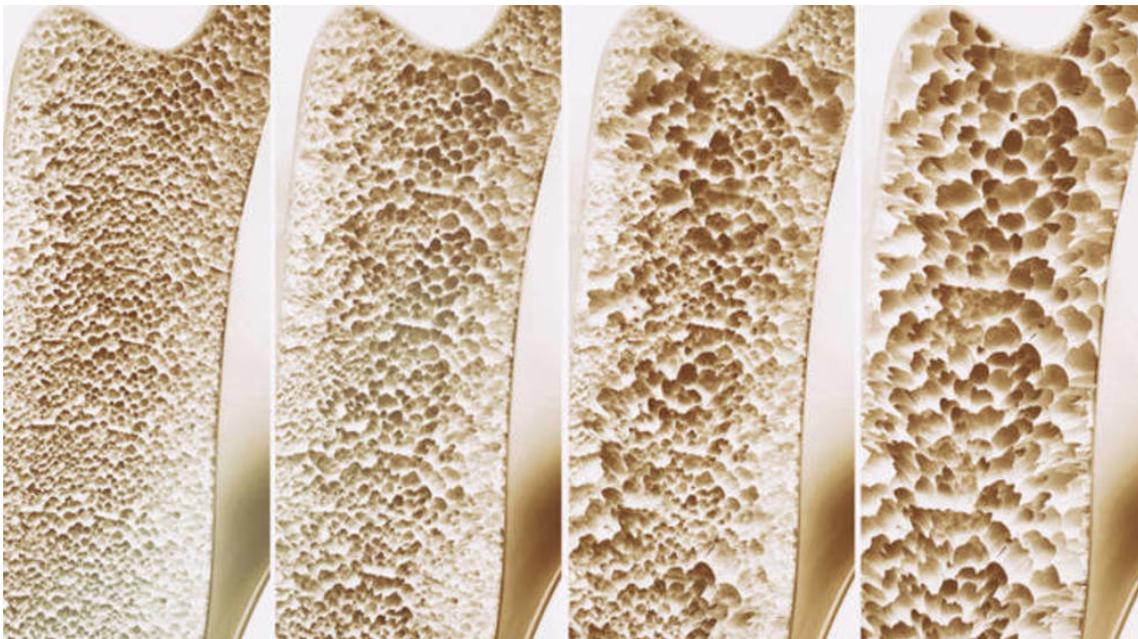


Figura 1.8. Evolución de un hueso normal a un hueso con osteoporosis (izquierda a derecha).

ENFERMEDAD DE PAGET:

La **enfermedad de Paget** (EOP) es un trastorno esquelético, crónico y focal de causa desconocida. Esta se desarrolla debido a un aumento en el número, tamaño y actividad de los osteoclastos. El recambio óseo se acelera con un aumento de la resorción ósea, seguido de una neoformación ósea excesiva y desorganizada. El resultado es un hueso no laminar (hueso plexiforme) muy vascularizado, aumentado de volumen, menos compacto y más susceptible a la fractura o deformación. Suele diagnosticarse por encima de los 60 años (infrecuente por debajo de los 40 años) y con una mayor prevalencia en varones. Actualmente es la segunda enfermedad metabólica ósea más frecuente. El tratamiento más común de esta enfermedad son los agentes

antiresortivos, ya sean los bisfosfonatos no nitrogenados (etidronato y tiludronato (vo)) como los nitrogenados (risendronato (vo) y pamidronato y zolendronato (iv))^{31,32}(Figura 1.9).

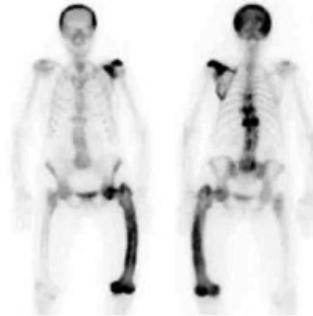


Figura 1.9. Gammagrafía ósea de un paciente con enfermedad de Paget³¹.

2.CÁNCER:

Durante los años 70 los BFs empezaron a ser usados como agentes terapéuticos en oncología. Actualmente se utilizan para el tratamiento y la prevención de complicaciones asociadas a tumores sólidos como el de mama, próstata y pulmón (fracturas patológicas).

3.MIELOMA MÚLTIPLE:

El Mieloma Múltiple es una enfermedad oncológica que se produce por infiltración de las células plasmáticas mielomatosas en la médula ósea, liberando citoquinas y bloqueando la reparación normal del hueso con la consiguiente destrucción del mismo. Las principales guías de tratamiento del Mieloma Múltiple^{33,34} recomiendan la administración intravenosa de bisfosfonatos nitrogenados (Zoledronato o Pamidronato) cada 3 ó 4 semanas durante 2 años, reevaluando la necesidad de mantenerlo de acuerdo al criterio del médico prescriptor (Figura 1.10).

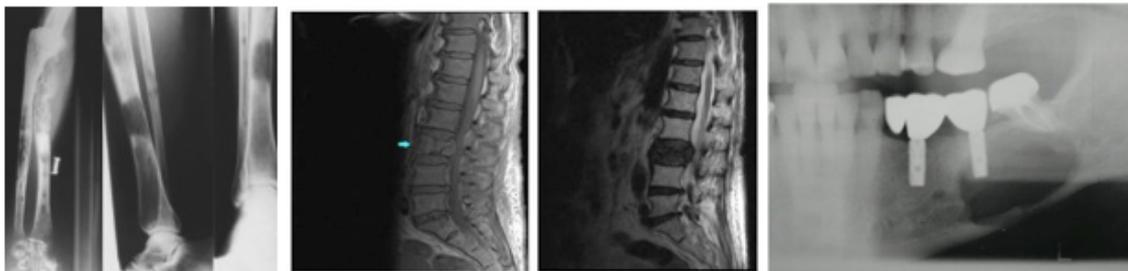


Figura 1. 10. Afectación de los huesos largos, columna vertebral y mandíbula por mieloma múltiple⁴.

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^{20,35} desde la médula ósea y estimularlos para reabsorber hueso y facilitar así su crecimiento.

Los BFs intravenosos han mostrado ser los medicamentos más eficaces en el control del síndrome paraneoplásico y del crecimiento tumoral, “encerrando” al tumor³⁶. Para ello inhiben/destruyen a los osteoclastos independientemente del número y de la sensibilidad al ligando RANK o la acción del péptido PTH-like, mejorando así la calidad de vida y más dudosamente la supervivencia del paciente oncológico.

5.HIPERCALCEMIA PARANEOPLÁSICA:

La hipercalcemia es un 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). Es una complicación metabólica muy frecuente en procesos neoplásicos y debe ser tratada como una emergencia vital^{36,25}.

Su tratamiento radica en una sola dosis intravenosa de un bisfosfonato nitrogenado de tercera generación (principalmente el zolendronato). Esta única dosis 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 administración³⁶. Este hecho demuestra la estrecha relación de la resorción ósea con el calcio sérico y por otra parte la eficacia de los BFs en 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 incluyen²⁵:

- 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 BFs han revelado pocos efectos adversos significativos. Estos medicamentos son bien tolerados por los pacientes, aunque su administración con una frecuencia muy baja, puede producir algunos efectos negativos. Podríamos clasificarlos según su vía de administración (vía oral o intravenosa) y en el momento de aparición (a corto o a largo plazo):

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 esófagos conocidas (ej. esófago de Barrett).

En relación con la administración por vía intravenosa.

1. Reacción aguda ante la primera dosis: artralgias, mialgias, fiebre. (Tras las 24-72 horas de su administración) **(Habituales)**.
2. Hipocalcemia.

Ambas vías.

1. Dolor óseo, articular o muscular.
2. Trastornos inflamatorios oculares: uveítis y conjuntivitis.

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.

Hay que tener en cuenta que la administración intravenosa es más efectiva debido a su mayor biodisponibilidad. Por ello sus efectos secundarios (excepto los gastrointestinales) suelen ser más frecuentes, graves y dosis-potencia dependientes^{25,23}.

1.2 DENOSUMAB

1.2.1 CONCEPTO:

En el 2006 Mc. Clung et al. definieron al denosumab en el artículo piloto del estudio FREEDOM como un anticuerpo monoclonal cien por cien humano de la subclase IgG2 anti RANKL. Este anticuerpo impide el acoplamiento del RANKL con su receptor RANK, responsable de la activación del factor nuclear NF- κ B en las células de estirpe osteoclástica³⁷ (Figura 1.11).

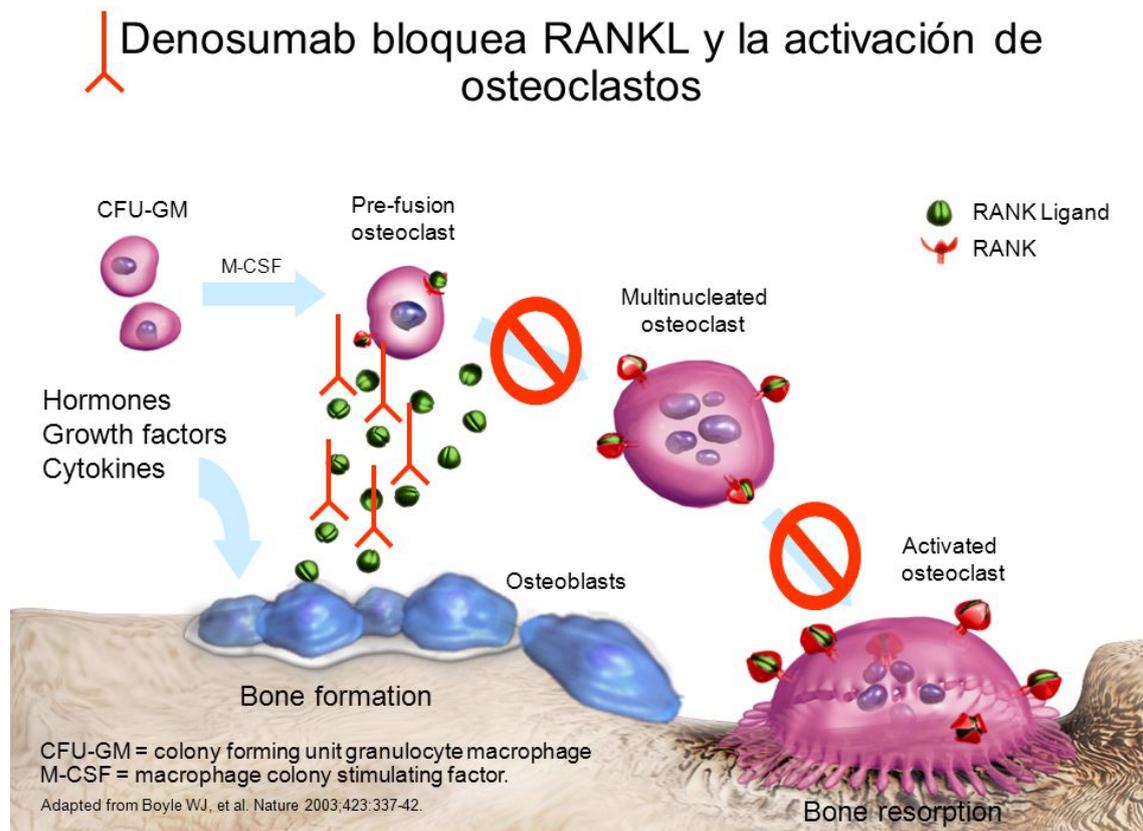


Figura 1.11. Inhibición del RANKL por la Denosumab³⁷.

En el 2009 Cummings et al.³⁸ publican el estudio FREEDOM. Dicho trabajo incluyó a más de 7600 mujeres posmenopáusicas (entre 60 a 90 años) que presentaban una osteoporosis con alto riesgo de fracturas. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir 60 mg de denosumab o placebo por vía subcutánea cada 6 meses durante 36 meses. A la luz de los resultados obtenidos en este estudio, se demostró que el denosumab reducía el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y de cadera con una incidencia acumulada menor a la del placebo (2.3% Grupo Denosumab versus 7.2% Grupo Placebo; $P < 0.001$). Por otra parte, dentro de los efectos adversos inherentes a la administración del fármaco, los autores afirmaban la ausencia de casos de osteonecrosis de los maxilares, mejorando así las morbilidades asociadas al

tratamiento con bisfosfonatos. Este estudio sirvió para que en junio del 2010 fuese aprobado en Estados Unidos por la FDA su uso en el tratamiento de la osteoporosis. Dos meses más tarde la Agencia Europea del Medicamento (AEMS) 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.

1.2.2 ESTRUCTURA QUÍMICA:

La estructura química del denosumab podría dividirse en dos partes (Figura 1.12)³⁸:

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.

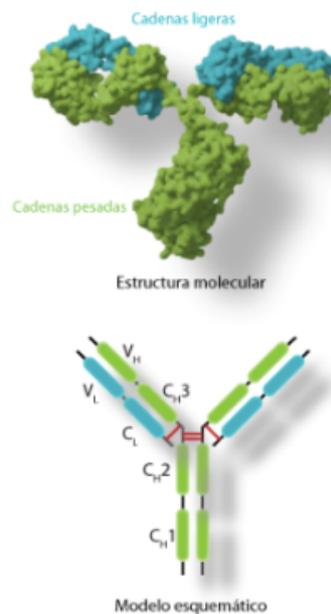


Figura. 1.12 Estructura del denosumab³⁸.

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, es decir, de la resorción ósea. Para entender su mecanismo de acción tenemos que comprender como se producen los procesos que bloquea este anticuerpo.

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. Estas dos moléculas son el RANKL (*Receptor Activator Nuclear κ B Ligand*) y el CSF-1 (*Colony-Stimulating Factor-1*). Ambas moléculas de señalización son indispensables, 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 que hacen factible la síntesis de determinadas citoquinas necesarias para la maduración y la activación de los osteoclastos.

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

Como conclusión, este anticuerpo monoclonal, posee una alta afinidad y especificidad por 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) bloqueando su función y acortando su tiempo de vida ^{37,39,40} (Figura 1.13 y Figura 1.14).

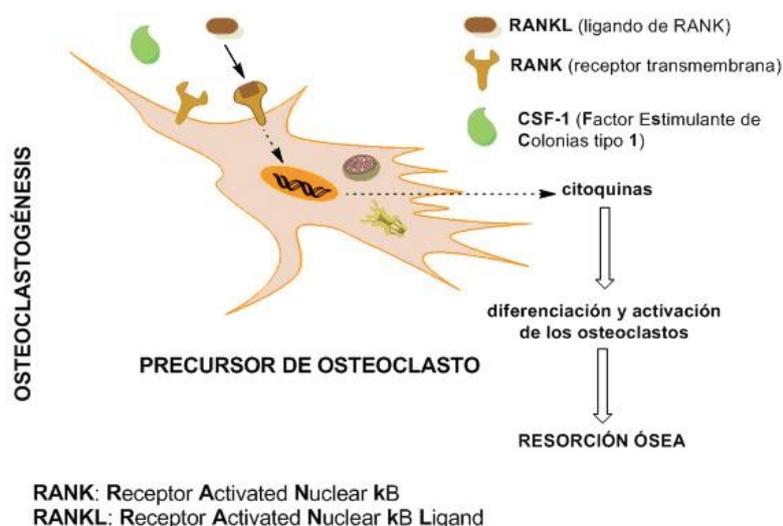


Figura 1.13 Mecanismo de acción del RANKL³⁹.

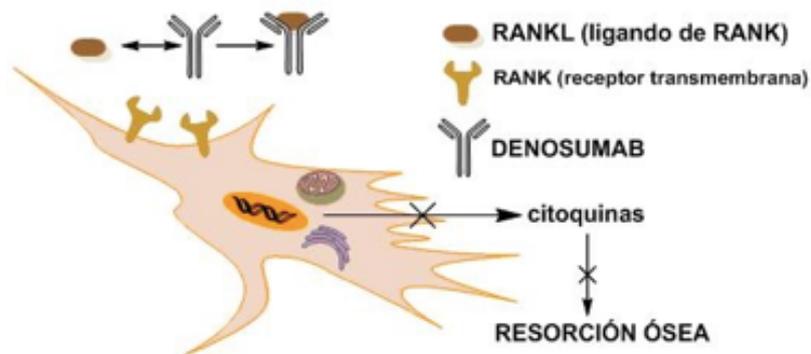


Figura 1.14 Mecanismo de acción del Denosumab con el RANKL³⁹.

1.2.4 FARMACOCINÉTICA:

El Denosumab tiene una biodisponibilidad del entorno al 78% y su farmacocinética es no lineal, al igual que otros anticuerpos monoclonales humanos. Tras la administración subcutánea (SC) en el muslo, abdomen o la parte posterior del brazo⁴¹, el fármaco se absorbe por vía linfática hasta llegar al torrente sanguíneo.

A lo largo de su vida dentro del cuerpo humano presenta tres fases⁴² (Figura 1.15):

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

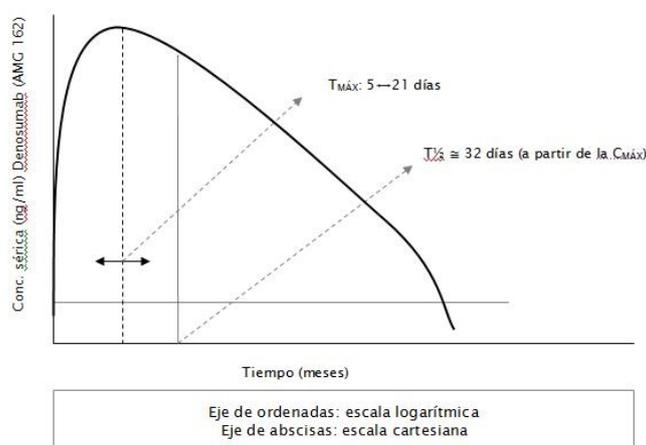


Figura 1.15 Farmacocinética del Denosumab⁴¹.

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 estudios^{43,44,41}. La dosis y frecuencia de administración del fármaco dependerá de la indicación que se haga del mismo.

Denosumab se comercializó en junio del 2010 en EEUU por la FDA y 2 meses mas tarde en Europa por la AEMS como Prolia®, y actualmente tiene aprobada las siguientes indicaciones:

1. Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.
2. Pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.
3. Pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas³⁸.

La dosis recomendada de Prolia® es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses. Los pacientes deberán tomar suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

En 2013 se comercializó Xgeva®, y actualmente tiene aprobadas las siguientes indicaciones:

1. Prevención de eventos patológicos en adultos con mieloma múltiple y neoplasias avanzadas con afectación ósea (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea).
2. Tratamiento del tumor óseo de células gigantes no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave en adultos y adolescentes con hueso maduro.

La dosis recomendada de Xgeva® es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas. En el caso del tratamiento del tumor óseo de células gigantes se recomiendan dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento ⁴¹.

1.2.5 INDICACIONES DEL DENOSUMAB:

Han pasado más de 9 años desde la comercialización del denosumab en España y su empleo clínico se ha visto consolidado en el sistema público de salud especialmente entre los pacientes con osteoporosis.

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:

La osteoporosis es una enfermedad que afecta cada vez a más personas y está considerado por la Organización mundial de la Salud (OMS) como un problema primordial de salud pública en los países desarrollados. Como ya hemos explicado en el apartado de las indicaciones de los bisfosfonatos, esta enfermedad tenía recomendada como primera línea de acción hasta el 2010 a los aminobisfosfonatos. Con la comercialización en ese año de este anticuerpo monoclonal, el tratamiento de elección para estos pacientes ha virado hacia el uso del Denosumab. Las dos razones que inicialmente motivaron este cambio tenían que ver con:

1. La pérdida de adhesión al tratamiento con BFs reconocida por los pacientes secundaria a su administración oral cada semana.
2. La negativa publicidad derivada de la asociación entre bisfosfonatos y osteonecrosis de los maxilares.

2. PÉRDIDA ÓSEA POR SUPRESIÓN HORMONAL EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA (SIN METÁSTASIS):

La osteoporosis es una complicación de la terapia de deprivación de andrógenos (ADT) en hombres con carcinoma de próstata. Por ello la mejor defensa de esta complicación inherente al tratamiento de esta patología, es la identificación de los pacientes con alto riesgo de fractura durante la primera visita, la adecuada selección de un agente eficaz que combata la osteoporosis y aconsejar un estilo de vida y dieta para prevenir dicha pérdida ósea.

Actualmente el denosumab es el medicamento más recomendado para este tipo de enfermos. Smith et al.⁴⁵ publicaron un estudio fase III, doble ciego, multicéntrico y aleatorizado con placebo realizado en 1468 varones tratados con terapia de privación androgénica, demostrando que el denosumab aumentaba a los 2 años de forma significativa la DMO, tanto en columna lumbar (+ 6,7%), cadera total (+ 4,8%) como cuello femoral (+3,9%). Además, por otra parte, el estudio demostró que el

denosumab reducía la incidencia de fracturas vertebrales a los 12, 24 y 36 meses (A los 36 meses se observó una reducción del 62% (RR=0,38; IC 95% 0,19-0,78; p=0,00616)). Recientemente varios estudios como el de Doria et al ⁴⁶ demostraron que dicha eficacia no era del todo cierta. En este trabajo prospectivo, multicéntrico y doble ciego compararon el uso del denosumab y el alendronato y observaron que ambos antirresortivos presentaban la misma eficacia clínica en el tratamiento de supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata.

La dosis recomendada para este tipo de pacientes es de 60 mg en inyecciones subcutáneas cada 6 meses y suplementos de calcio y vitamina D.

3. METÁSTASIS ÓSEAS:

El hueso es el tejido diana más frecuente de metástasis de muchos tumores sólidos como el 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, hipercalcemia, fracturas y compresión de la médula espinal. El Denosumab es una buena opción para reducir el riesgo de desarrollar estos eventos patológicos. La pauta de tratamiento para estos pacientes ha de ser de una dosis de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea cada 4 semanas⁴⁷.

4 TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES:

El tumor óseo de células gigantes (GCTB) es un tumor óseo primario benigno, poco común que afecta principalmente a los huesos largos, siendo mas frecuente su aparición en pacientes con una edad comprendida entre 30 y 40 años⁴⁸. Una gran parte de su morbilidad se deriva de complicaciones locales, como el dolor, afectaciones articulares y fracturas patológicas, sin embargo tienen un potencial metastásico poco frecuente.^{49,50} GCTB consta de células gigantes similares a osteoclastos que expresan el activador del receptor del factor nuclear kappa-B (RANK), células precursoras de osteoclastos mononucleares y células fusiformes que expresan el ligando RANK. Como ya sabemos, la señalización RANK-RANKL promueve la generación de osteoclastos multinucleares lo que da lugar a la resorción ósea.

GCTB tiene una prevalencia de aproximadamente del 3% al 6% de total de tumores óseos primarios analizados por biopsia en países occidentales, pero en países asiáticos representa hasta un 20% del total⁵¹.

El tratamiento más frecuente es la cirugía, siendo el curetage intralesional con o sin tratamiento sistémico la opción quirúrgica más usada en las lesiones consideradas resecables. Aun así, la resección en bloque es otra opción de tratamiento aceptada en huesos que se consideran prescindibles, como la parte proximal del peroné ^{52,53}. Las lesiones no resecables son las relacionadas con el esqueleto axial como el sacro, cadera y la columna vertebral siendo este tipo de lesiones las que precisan de un

tratamiento con antirresortivos. En la actualidad el uso de este anticuerpo monoclonal ha reducido la morbilidad causada por esta patología, junto con la reducción la recurrencia de la patología en torno al 60%⁵⁴.

La forma de administración ha de ser de una dosis estándar de 120 mg por vía subcutánea cada 4 semanas con posibles dosis adicionales en los días 8 y 15 durante el primer mes de tratamiento (Figura 1.16).



Figura 1.16. 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 meses⁵⁴.

1.2.6 EFECTOS ADVERSOS DEL DENOSUMAB

Los factores adversos asociados a la administración de este medicamento, los dividiremos en relación a la frecuencia de los mismos ^{38,20,55}:

Los siguientes efectos secundarios son comunes en los pacientes que reciben tratamiento con Denosumab (*Prolia*[®], *Xgeva*[®])(incidencia mayor del 30%):

- Fatiga
- Debilidad muscular
- Hipofosfatemia
- Náuseas

Los siguientes efectos secundarios son poco frecuentes en los pacientes que reciben Denosumab (*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 resequedad, aparición de costras, ampollas o hemorragias)
10. Erupción cutánea

Finalmente, la complicación infrecuente pero grave del tratamiento con Denosumab (Prolia[®], Xgeva[®]) que se ha descrito ha sido la **osteonecrosis química de los maxilares**. Por ello, debe considerarse la realización de un examen dental antes del tratamiento con Prolia[®], Xgeva[®]. En particular ha de tenerse muy en cuenta aquellos pacientes con factores de riesgo adicionales (es decir cáncer, quimioterapia, corticosteroides, higiene bucal insuficiente) y evitarse los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento.

Como hemos podido observar ambos tipos de antirresortivos presentan un infrecuente efecto adverso en común, la osteonecrosis química de los maxilares. El estudio de esta patología desencadenada por el uso de estos medicamentos será lo que nos ocupe el último apartado de la introducción.

1.3 OSTEONECROSIS QUÍMICA DE LOS MAXILARES

1.3.1 CONCEPTO:

La osteonecrosis química de los maxilares o como en la actualidad se le conoce “Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos” (MRONJ sus siglas en ingles) es un concepto acuñado hace 6 años por Ruggiero et al⁵⁶. Este cirujano maxilofacial publicó un artículo de actualización de la patología en colaboración con la Sociedad Americana de Cirujanos orales y Maxilofaciales (AAOMS) y definió la MRONJ como una patología que presenta tres premisas indispensables⁵⁶:

1. Historia de tratamiento actual o anterior con agentes antirresortivos o antiangiogénicos.
2. 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.
3. Ausencia de antecedentes de radioterapia en la región maxilofacial.

Esta actualización se produjo debido a la comercialización de una nueva familia de antirresortivos (anticuerpos monoclonales ej: denosumab) y las nuevas terapias con

antiangiogénicos (ej. Sunitinib). Hasta ese momento solo se contemplaba como osteonecrosis química de los maxilares aquellos pacientes que tomaran o hubieran tomando bisfosfonatos, tal y como definió la enfermedad Marx et al en el 2003¹⁹.



Figura 1.17. Fotografía de una MRONJ con exposición de hueso necrótico (Cortesía del Servicio de cirugía oral y maxilofacial del HUCA).

1.3.2 ETIOPATOGENIA:

La etiología de la MRONJ no está totalmente esclarecida pero la mayor parte de la literatura a este respecto establece 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 la terapia antirresortiva es la supresión de la actividad osteoclástica¹⁸. Sin embargo y debido a la compleja homeostasis del hueso, la inhibición del osteoclasto condiciona la inactividad del osteoblasto. Esto se traduce en la pérdida del remodelado óseo y postula la teoría del “hueso hipodinámico”⁵⁶. Cuando los osteoclastos están bajo la acción de los antirresortivos, el metabolismo óseo no es capaz de realizar sus funciones habituales. Esto incluye procesos tan frecuentes como la reparación de pequeñas microfracturas⁵⁷ (como consecuencia de sobrecargas mecánicas) o de lesiones traumáticas que pueda sufrir el hueso (ej: cirugías dentoalveolares), desembocando en una quimionerosis con exposición ósea⁵⁸.

Varios autores relacionan más frecuentemente este evento en los huesos maxilares que en otros huesos del esqueleto humano, debido a que el remodelado óseo de los maxilares es mucho más activo y constante. Esta hipótesis sería la explicación más plausible de la mayor incidencia de dicha patología en el área maxilofacial⁵⁶.

2. In inflamación e infección:

Varios estudios han postulado como origen de la MRONJ la presencia de enfermedades dentales que se asocian con un proceso infeccioso e inflamatorio como una pulpitis irreversible (con un foco periapical previa a un tratamiento quirúrgico dental) o la enfermedad periodontal^{59,60}. Todos estos trabajos fueron postulados y desarrollados en modelos animales, concluyendo que la propia presencia de inflamación e infección bacteriana, unida a la toma sistémica de antirresortivos o antiangiogénicos es suficiente para inducir una MRONJ^{56,61,62}.

La inflamación y la infección se han considerado durante mucho tiempo como un componente importante para desencadenar una osteonecrosis. Múltiples estudios como el de Donoghue et al. identificaban frecuentemente una especie de bacterias (*actinomyces actinomycetemcomitans*) en todas las muestras extraídas de hueso necrótico a pacientes con MRONJ⁶³.

La frecuente presencia de estas bacterias impulsó la idea de un “complejo bio-película” en la superficie del hueso expuesto, junto con la inflamación provocada por un tratamiento quirúrgico dental como la causa de la MRONJ⁵⁶.

3. Propiedades antiangiogénicas:

La angiogénesis es un proceso relacionado con el crecimiento, migración y diferenciación de células endoteliales para la formación o neoformación de vasos sanguíneos⁵⁶. Para ello se requiere de varias señalizaciones moleculares como por ejemplo el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)⁶⁴. El desarrollo de este proceso es muy importante para el crecimiento y diseminación de muchos tumores sólidos.

La terapia antirresortiva y principalmente la antiangiogénica inhiben estos factores bloqueando así el desarrollo y diseminación de los tumores. Debido a ello se postuló que la presencia de estos medicamentos, facilitarían la aparición de las úlceras y la subsecuente exposición ósea^{65,66}. Su toxicidad directa sobre las células endoteliales y la disminución del aporte sanguíneo a la mucosa afectada y al hueso subyacente, desencadenarían la osteonecrosis⁶⁷. Varios estudios, in vitro y con pacientes oncológicos a tratamiento con ácido zoledrónico, apoyaron esta teoría observándose un descenso de los niveles de VEGF en estos enfermos^{67,68}.

4. Otras hipótesis:

1. Alteraciones en el pH:

En el año 2010 Otto et al.⁶⁹ publicó una teoría en la que se postulaba que el descenso del pH inducido en el contexto de una cirugía dentoalveolar o de una infección oral, liberaría el medicamento depositado en el hueso e incrementando así su concentración local. Esta alta concentración del antirresortivo realizaría una inhibición excesiva de los osteoclastos, alteraría la respuesta inmune frente a patógenos

habituales y sería tóxica para los tejidos blandos adyacentes. Todo ello induciría una isquemia tisular que facilitaría la aparición de úlceras y la exposición ósea.

2. Toxicidad directa sobre los tejidos blandos:

Otra teoría defendía que el origen de la osteonecrosis no se iniciaba en el hueso, sino que se debía a las propiedades tóxicas que los BFs tenían sobre los tejidos blandos. Inicialmente se produciría una úlcera oral y a continuación el hueso subyacente se expondría, produciéndose una infección y desencadenando una MRONJ^{70,71,72}. Esta teoría solo se podría relacionar con los BFs ya que no hay estudios que demuestren la posible toxicidad de los anticuerpos monoclonales en mucosa oral.

3. Alteraciones del sistema inmune:

La cavidad oral está colonizada por numerosas bacterias que constituyen una flora muy variada y compleja. De entre todas ellas destacan los *Actinomyces*⁷³ que permiten la perduración del resto de microflora formando un *biofilm*⁷⁴ sobre la superficie de la mucosa, el diente y el hueso.

El origen de esta teoría radica en que los antirresortivos podrían disminuir la respuesta inmune contra las infecciones producidas por ciertos gérmenes habituales como los *Actinomyces*⁵⁶. Aunque no está claro si este microorganismo está relacionado con el desarrollo o no de las osteonecrosis. Se postula que su presencia, unida al deterioro inmunológico producido por la enfermedad de base que presentan los pacientes y/o por los propios antirresortivos, bastaría para justificar el desarrollo de las MRONJs.

1.3.3 CLÍNICA:

La MRONJ presenta una serie de manifestaciones características que la hacen fácilmente reconocible por su clínica. Aun así, es necesario la solicitud las pruebas complementarias para llevar a cabo el diagnóstico diferencial con otras patologías. Dentro de la clínica de la MRONJ las manifestaciones más frecuentes que encontramos son^{56, 75}:

1.**Dolor:** progresivo y mantenido: En ocasiones se precisará de dosis importantes de analgésicos para controlarlo. Cabe señalar que en fase iniciales el paciente está asintomático.

2.**Supuración** a través de una fístula intra o extraoral.

3.**Exposición de hueso necrótico**, a través de una solución de continuidad. La exposición ósea suele ser múltiple (varias zonas expuestas) de un diámetro entre 0,5-2 mm.

4. **Odontalgia** de causa no justificada.

5. Alteraciones de la sensibilidad (**hipoestesia o parestesia**).

1.3.4 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

Para confirmar el diagnóstico es preciso solicitar diferentes estudios complementarios que nos puedan ayudar a ratificar el diagnóstico de presunción.

Los estudios más frecuentes son:

Estudio Histopatológico:

Es aconsejable tomar una biopsia si tenemos dudas diagnósticas de que la exposición ósea sea una metástasis o un mieloma múltiple^{76,56}. El resultado más habitual en los estudios histopatológicos es el hallazgo de una osteomielitis crónica asociada a zonas de secuestro óseo e infección por *Actinomyces*^{77,74}.

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 medicamentos⁷⁸.

Estudios de imagen:

La ortopantomografía (OPG) es una buena herramienta de diagnóstico inicial, aunque puede no aportar una gran información en estadios precoces de la MRONJ. (Figura 1.18 y 1.19). Los principales signos radiológicos que podemos encontrar en las Ortopantomografías son ⁷⁹:

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



Figura 1.18. MRONJ del tercer cuadrante con la persistencia del alveolo postexodoncia, ensanchamiento del ligamento periodontal y esclerosis de la lámina dura (OPG cortesía del Servicio de cirugía oral y maxilofacial del HUCA).

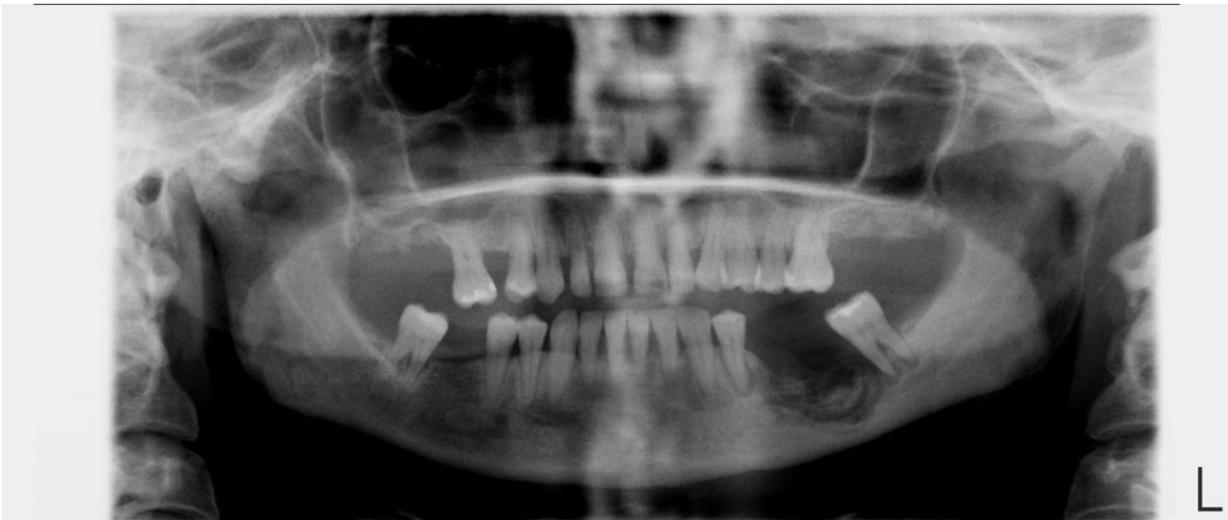


Figura 1.19. MRONJ donde se evidencia la evolución de la osteolisis y la formación de un sequestro óseo en el tercer cuadrante (OPG 12 meses posterior de la figura 1.18). (OPG cortesía del Servicio de cirugía oral y maxilofacial del HUCA).

Para determinar con mayor fiabilidad la extensión y presencia de sequestrós en un paciente con MRONJ se precisará de una Tomografía Computarizada (TC). Esta prueba nos permite⁸⁰ (Figura 1.20):

1. Delimitar con mayor precisión la extensión de la lesión.
2. Identificar áreas de osteonecrosis no visibles en la OPG.
3. Identificar lesiones precursoras de MRONJ (Según sugieren algunos autores)⁸¹.

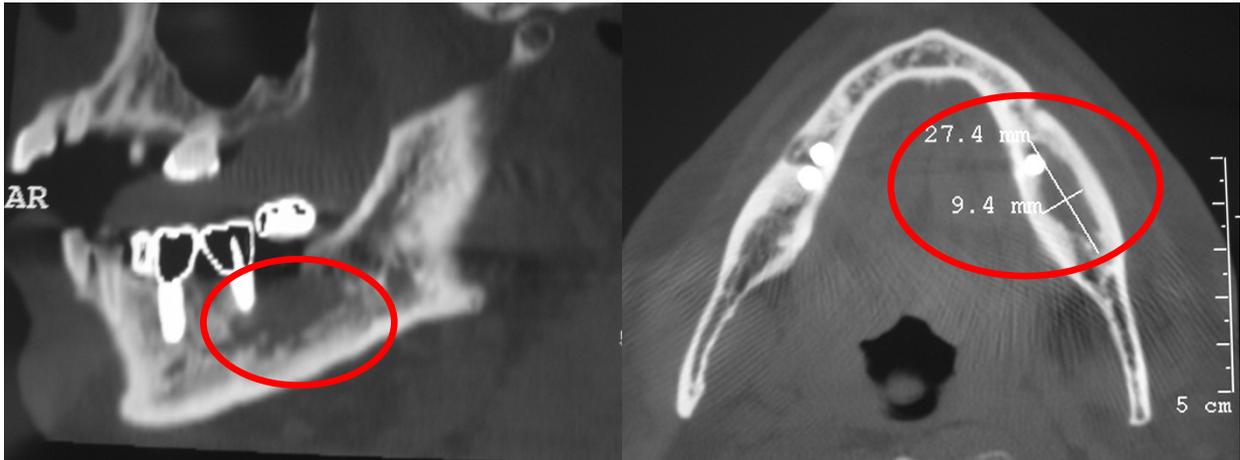


Figura 1.20. TC de una MRONJ asociada a la presencia de un implante osteointegrado “área redondeada en rojo”. (TC cortesía del Servicio de cirugía oral y maxilofacial del HUCA).

Otras pruebas de imagen útiles, pero menos frecuentes, son:

- A) La Resonancia Magnética (RM): Presenta más sensibilidad para detectar osteomielitis en el tejido óseo que la radiología convencional.
- B) Las Gammagrafías con Tecnecio⁹⁹ y el PET-TC: útiles para valorar zonas de hipercaptación en los maxilares, compatibles con MRONJ.

1.3.5 FACTORES DE RIESGO PARA UNA MRONJ:

La MRONJ al igual que cualquier otra patología presenta una serie de factores de riesgo que pueden facilitar el desarrollo de la enfermedad. De forma resumida pueden simplificarse de la siguiente manera⁵⁶ (Figura 1.21):



Figura 1.21. Factores de riesgo para una MRONJ (AAOMS-2014).⁵⁶

Todos estos factores jugarán un papel muy importante tanto en el desarrollo y evolución de la patología. Por ello es muy importante tenerlos en cuenta a la hora de determinar su pronóstico.

1.3.6 ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD Y PROTOCOLO DE TRATAMIENTO:

Con el creciente número de casos de MRONJ en el 2006 Ruggiero et al⁸². publicó la primera clasificación de la enfermedad por estadios. Posteriormente en el 2009 este mismo autor junto con la AOOMS actualizó la clasificación incluyendo nuevos tipos de pacientes, quedando hasta nuestros días de la siguiente manera⁷⁸(Tabla 1.1):

Estadio	Definición
Pacientes en Riesgo	Cualquier paciente que está recibiendo o recibió antirresortivos o antiangiogénicos
Estadio 0	Paciente a tratamiento con antirresortivos o antiangiogénicos 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 sintomática, con dolor y signos clínicos de infección con uno o varios de los siguientes items: a. Exposición ósea que se extiende más allá de la cresta alveolar (alcanzando la basal o la rama ascendente mandibular, el seno maxilar o el cigoma) b. Fractura patológica. c. Fístula cutánea extraoral. d. Comunicación oroantral u oronasal. e. Osteolisis que alcanza la basal mandibular o el seno maxilar.

Tabla 1.1. Clasificación de la MRONJ realizada por Ruggiero et al. y la AAOMS⁷⁸.

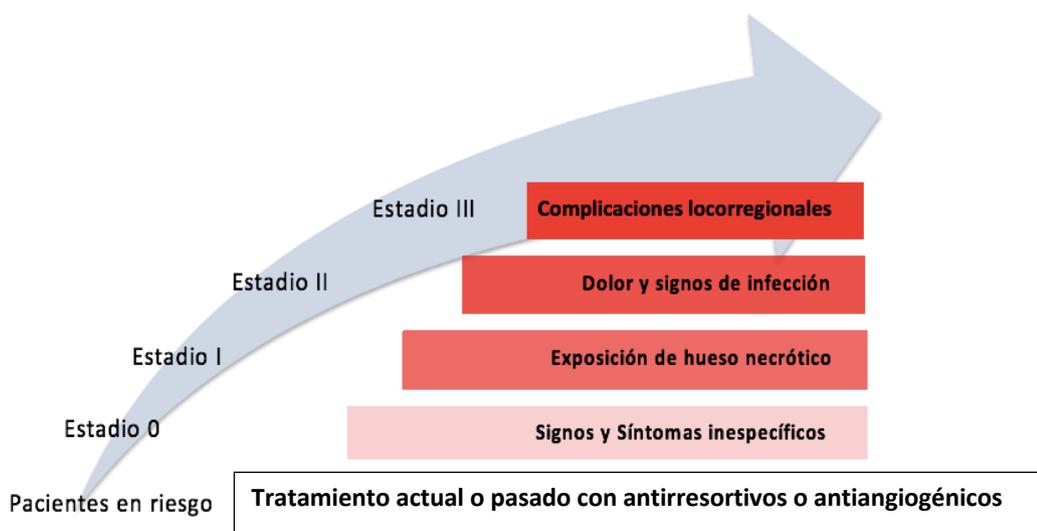


Figura 1.22. Esquematización de la evolución por estadios de la Clasificación de la MRONJ AAOMS-2009⁷⁸.

Cada estadio precisará de un plan de tratamiento diferente e individualizado. Aun así y para aunar criterios, esta misma actualización determinó un plan de tratamiento estándar recomendado para cada uno de los estadios.

Estos protocolos se pueden esquematizar de la siguiente manera⁵⁶(Tabla 1.2):

Estadio MRONJ	PLAN DE TRATAMIENTO
Pacientes de riesgo	No tratamiento. Educación en salud al paciente: Información/Prevención
Estadio 0	Tratamiento Médico sintomático: -Analgésicos y antibioterapia Tratamiento de factores dentales locales
Estadio 1	Enjuagues bucales antimicrobianos. Seguimiento clínico trimestral. Educación al paciente y revisión de las indicaciones de continuación con la terapia con antirresortivos/antiangiogénicos.
Estadio 2	Tratamiento Médico sintomático: -Antibioterapia oral -Enjuagues antibacterianos. -Analgésicos para el dolor crónico. Cirugía: -Desbridamiento superficial para aliviar la irritación de tejidos blandos y controlar la infección.
Estadio 3	Enjuague antibacteriano - Terapia Antibiótica y analgésica. Cirugía: Desbridamiento/resección quirúrgica paliativa a largo plazo de la infección y dolor.

Tabla 1.2. Estrategia de tratamiento de la MRONJ por estadios⁵⁶.

2.ESTADO ACTUAL DEL TEMA

En el año 2003 Marx et al.¹⁹ notificaron los primeros casos de osteonecrosis de los maxilares en pacientes oncológicos asociados con bisfosfonatos intravenosos, acuñando el concepto de osteonecrosis de los maxilares relacionadas con bisfosfonatos (BRONJ siglas en inglés). Desde entonces, el interés suscitado por esta patología en el área de cirugía Maxilofacial y en odontología no ha hecho más que aumentar, asociado principalmente al incremento del uso de antirresortivos fuera del ámbito oncológico, es decir, en enfermedades del metabolismo óseo mineral como la osteoporosis.

La osteoporosis es según la International Osteoporosis Foundation (IOF)⁸³, una enfermedad que padecen más de 200 millones de personas en el mundo, convirtiéndose en uno de los problemas que más preocupa a la Organización Mundial de la Salud. Solo en Estados Unidos un reciente artículo publicado por Yedavally-Yellayi et al.⁸⁴ en 2019, cifra el número de pacientes en más de 10 millones, suponiendo un elevado gasto farmacéutico y por consiguiente un gran interés comercial por parte de la industria farmacéutica que manufactura estos medicamentos. Actualmente el tratamiento de elección sigue siendo la administración de bisfosfonatos orales y más reciente de anticuerpos monoclonales como el Denosumab⁸⁵.

Debido al aumento del uso de estos medicamentos fuera del ámbito oncológico, existe una alta posibilidad de tener en las consultas dentales pacientes que recibieran o estén tomando estos fármacos y precisen someterse a una cirugía dentoalveolar, la cual pueda desencadenar una MRONJ.

Esta premisa nos suscita una pregunta: ¿la comunidad odonto-estomatológica tiene los conocimientos necesarios sobre la MRONJ para prevenirla y/o hacerle frente en las consultas dentales?

Para responder a esta pregunta hemos encontramos muchos trabajos que ponen de manifiesto el bajo conocimiento de los odontólogos sobre este tema.

En México en 2017 Vinitzky-Brener et al⁸⁶ observaron que a pesar de que el 40,5% de los dentistas entrevistados refieren conocer el concepto MRONJ, el 99,3% de ellos carecían de los conocimientos apropiados para su diagnóstico y manejo clínico.

Recientemente Yoo et al.⁸⁷ publicaron un trabajo acerca de los conocimientos de los dentistas de Corea sobre las MRONJs. Los interesantes resultados obtenidos pusieron en evidencia que el 33,3% de los dentistas coreanos, no incluían en la historia clínica previa a una cirugía dentoalveolar información sobre la ingesta de antirresortivos. Curiosamente hasta un 71,1% de los dentistas encuestados desconocían que la cirugía dentoalveolar fuera un importante factor desencadenante de MRONJ en pacientes a tratamiento con este tipo de medicamentos.

En nuestra comunidad autónoma en 2018 Escobedo et al.⁸⁸ realizaron un estudio sobre el conocimiento, manejo y práctica clínica de las MRONJs de los estudiantes de la Facultad de Odontología de la Universidad de Oviedo y los dentistas de ámbito privado y público en Asturias. En este trabajo se observó un mayor conocimiento sobre el tema por parte de los alumnos de los últimos cursos (4º y 5º) frente a los dentistas que trabajan en nuestra comunidad autónoma. También se puso de manifiesto que los tres grupos de estudio presentaban un bajo conocimiento del manejo clínico de los pacientes si se sometían a una cirugía dentoalveolar.

Todo esto nos ha llevado a pensar que:

1. Los odontólogos en la actualidad conocen el concepto de MRONJ, pero desconocen su manejo clínico.
2. La necesidad de ahondar especialmente en la formación de los dentistas sobre protocolos de actuación para el manejo y prevención de las MRONJs cuando el paciente se somete a una cirugía dentoalveolar.

Puesto que la cirugía dentoalveolar (exodoncias) constituye el antecedente desencadenante más frecuente de una osteonecrosis (entre el 51 al 61,3% de los pacientes)^{89,90}, resulta razonable que los dentistas se preocupen de manera especial en el correcto tratamiento de estos pacientes. Para ello se establecieron diferentes guías clínicas^{78,56} para el manejo de estos enfermos, en función del tipo de medicamento, vía de administración, tiempo de tratamiento y dosis del medicamento. Gran parte de la información aportada o estudiada sobre este tema estaba relacionada inicialmente con las extracciones dentales dejando a un lado una de las cirugías más frecuentes actualmente en las clínicas dentales: “la cirugía implantológica”.

España es uno de los países de Europa donde más implantes dentales se colocan. De hecho, dos de cada diez españoles de entre 25 y 79 años afirma tener colocado un implante dental. Las estimaciones más recientes indican que en 2019 en nuestro país se colocaron entre 1,2 y 1,4 millones de implantes.

Debido a la alta prevalencia de este tipo cirugía debe ser tenida en cuenta a la hora de hablar de la relación cirugía oral y MRONJ. En la actualidad, se considera que el riesgo de una MRONJ tras la colocación de un implante dental es similar al de una extracción, es decir de un 0,5%^{56,91}. Al igual que en las exodoncias, el riesgo dependerá del tipo, vía de administración y duración del tratamiento antirresortivo.

Hasta hace 10 años la relación entre implantes dentales y MRONJ solo se contemplaba por el acto de la colocación del implante. En 2010 Lavarovici et al.⁹² publican el primer artículo relacionando MRONJ no solo con el propio acto de la cirugía implantológica,

sino con la presencia de un implante osteointegrado y con carga funcional. Este autor plantea por primera vez la posibilidad de dos tipos de osteonecrosis asociadas con implantes dentales:

1. Por un lado las que denominaron como osteonecrosis vinculadas con la cirugía. Serían las que se producen durante de los primeros seis meses tras la colocación del implante.
2. Por otro las que se denominaron osteonecrosis “espontánea” (producida por encima de los seis meses de la colocación del implante).

En su serie observaron que el 77,8% de los casos eran osteonecrosis espontáneas, con un tiempo de manifestación clínica tras la colocación del implante de 16,2 meses.

Profundizando sobre esta misma línea Kwon et al⁹³ acuñaron dos términos que hasta la actualidad permanecen vigentes. Por una parte, el de “implant surgery–triggered Osteonecrosis (ISTO)” para definir aquellos casos en los que la osteonecrosis se presentaba en los seis primeros meses tras la cirugía implantológica, y por otra parte el grupo de pacientes cuya osteonecrosis se habría producido cuando el implante ya estaba osteointegrado “implant presence–triggered Osteonecrosis (IPTO)”. En su trabajo el 58% de las osteonecrosis no guardaban relación con la cirugía y en tres casos se presentó en pacientes a quienes se les había colocado los implantes antes de comenzar a recibir el antirresortivo.

Recientemente en 2019 Escobedo et al.⁹⁴ publicaron un trabajo de revisión bibliográfica y serie histórica de casos acerca de estos dos tipos de osteonecrosis relacionadas con implantes. Los autores observaron una mayor susceptibilidad de desarrollar una osteonecrosis en pacientes a tratamiento antirresortivo con implantes osteointegrados y con carga funcional frente a pacientes que se había sometido exclusivamente a una cirugía implantológica. Otro dato interesante del estudio fue que entorno un alto porcentaje de los pacientes incluidos en el trabajo desarrollaron una fractura patológica asociada a la osteonecrosis. Este tipo fracturas mandibulares son poco frecuentes, y se producen en un estadio muy avanzado de la enfermedad (estadio III). Este trabajo pone de manifiesto la poca información bibliográfica que documenta esta complicación y como tratarla^{5,20}, siendo un tema de interesante estudio en la actualidad.

Las fracturas mandibulares espontáneas podrían definirse como soluciones de continuidad que ocurren en regiones donde el hueso presenta una mayor fragilidad provocada por un proceso patológico subyacente o sobre un hueso sano^{95,96,97}. Son inusuales, representando menos del 2% del total de las fracturas de mandíbula.

Según su etiología las fracturas mandibulares patológicas se clasifican en:

1. Quirúrgicas (Por exodoncias y/o colocación de implantes)
2. Asociadas a una osteomielitis (aguda o crónica)
3. Asociadas a una osteorradionecrosis (ORN)
4. **Asociadas a una osteonecrosis por medicamentos (MRONJ)**
5. Asociadas a quistes
6. Por tumores benignos, malignos o metástasis óseas.
7. Metabólicas (asociadas a una osteomalacia o una osteoporosis)
8. Degenerativas (Atrofia mandibular)
9. Ideopáticas (Enfermedad de Gorham)

Las fracturas mandibulares patológicas asociadas con las MRONJs son muy infrecuentes, y como hemos dicho anteriormente hay poca fuente bibliográfica que documente ampliamente este evento^{98,99}. Aun así, es importante recordar que cuando se producen implican un estadio muy avanzado de la osteonecrosis.

En el 2008 Abu-Id et al ⁹⁹, publicaron un estudio sobre la relación entre bisfosfonatos y osteonecrosis de los maxilares con un total de 78 pacientes de los cuales solo 3 sufrieron fracturas mandibulares patológicas, es decir el 3,8% del total. En el 2013 Otto et al ¹⁰⁰ realizaron una revisión de la literatura sobre las MRONJs. En este trabajo incluyeron a su vez una casuística de los pacientes que atendieron en su Servicio de Cirugía Maxilofacial entre los años 2003 y 2010, refiriendo un total de 140 casos de los cuales solo 4 (2,85% del total) desarrollaron una fractura mandibular.

Las fracturas mandibulares de origen farmacológico presentan dos aspectos críticos a tener en consideración:

1. Suelen ir acompañadas de grandes defectos óseos, debido a la osteonecrosis en sí y/o a su tratamiento quirúrgico.
2. Presentan una larga y difícil curación, como consecuencia de la supresión de la remodelación ósea, junto al deterioro de la angiogénesis y la cicatrización de tejidos blandos causados por la administración los antirresortivos.

Aunque no hay un protocolo de tratamiento estandarizado, la cirugía suele ser el más frecuente. Incluye desde la eliminación de pequeñas porciones de hueso necrótico hasta mandibulectomías completas, incluyendo la colocación o no de placas de osteosíntesis, e incluso la reconstrucción mandibular con injertos óseos vascularizados⁹⁸. Aun así, el tratamiento debe de ir acompañado de un estudio objetivo de las condiciones generales del enfermo, debido a que muchos de estos pacientes tienen una enfermedad oncológica que compromete su supervivencia. Según su estado general y expectativa de vida, la cirugía puede estar o no

recomendada, limitándose a un tratamiento puramente médico (analgésicos, antiinflamatorios y antibióticos).

Sabiendo que el ratio de supervivencia de los implantes a los 10 años se encuentra en torno al 93-95%¹⁰¹ y que cada vez es más frecuente encontrar pacientes con implantes que estén a tratamiento con alguna terapia antirresortiva, junto con la escasa información bibliográfica que documenta las fracturas mandibulares patológicas asociadas a una MRONJ y a su manejo terapéutico, nos parece interesante profundizar sobre el conocimiento de esta área, en la convicción de que el futuro inmediato generará una necesidad de información científica.

En consecuencia, la presente Tesis Doctoral pretende mejorar el conocimiento sobre las osteonecrosis químicas, relacionadas con implantes dentales y también sobre una de sus graves complicaciones como son las fracturas mandibulares.

3.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Atendiendo al contenido del estado actual de la cuestión, los **objetivos generales** del presente estudio pueden sinoptizarse de la siguiente manera:

1. Conocer las características de las denominadas, en la literatura, como *“Implant Presence-Triggered Osteonecrosis (IPTO)”*, así como los posibles factores de riesgo y sus complicaciones, a la vez que establecer posibles diferencias entre este tipo de osteonecrosis y las desencadenadas por el acto quirúrgico *“Implant Surgery-Triggered Osteonecrosis (ISTO)”*.

2. Identificar las principales características de las fracturas mandibulares asociadas a las MRONJs inducidas por implantes sometidos a carga evaluando posibles diferencias con las fracturas en pacientes con osteonecrosis no relacionables con implantes cargados.

Para el desarrollo de estos objetivos se ha subdividido el trabajo en 2 bloques, con los que cronológicamente se espera poder dar respuesta a las cuestiones planteadas.

3.1 SUBESTUDIO I:

De manera general el subestudio I consta de dos partes:

SUBESTUDIO 1A:

Por un lado, se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre MRONJ e implantes dentales, especialmente centrada en las diferencias que presentan las osteonecrosis asociadas a la cirugía de implantes y las asociadas a implantes sometidos a carga funcional.

SUBESTUDIO 1B:

Por otro, se efectuó un estudio observacional retrospectivo sobre las MRONJ desencadenadas por la presencia de implantes sometidos a carga funcional recogidas en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) entre los años 2009-2020. Posteriormente los datos de la casuística del HUCA fueron comparados con los datos obtenidos en la revisión sistemática de la literatura relacionada con MRONJ asociadas a implantes sometidos a carga funcional.

3.1.1 Hipótesis:

El uso de antirresortivos provoca osteonecrosis en paciente con implantes sometidos a carga funcional.

3.1.2 Objetivos

1. Definir el perfil epidemiológico de las osteonecrosis por medicamentos en pacientes con implantes sometidos a carga funcional.
2. Evaluar posibles características que diferencien estos pacientes con respecto a los pacientes con MRONJ provocadas por el acto quirúrgico implantológico (“Implant Surgery-Triggered Osteonecrosis”).
3. Comparar los datos obtenidos en la revisión sistemática con la casuística de pacientes con “Implant Presence-Triggered Osteonecrosis” tratados en el HUCA entre los años 2009-2020.

3.2 SUBESTUDIO II:

Se realizó un estudio observacional retrospectivo sobre todas las fracturas mandibulares espontáneas diagnosticadas y tratadas en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) entre los años 2009-2020. Seguidamente fueron estratificadas en dos subgrupos según la toma o no medicamentos antirresortivos:

Grupo con tratamiento antirresortivo (fracturas espontáneas patológicas):

- Fracturas mandibulares con implantes osteointegrados en pacientes con osteonecrosis química.
- Fracturas mandibulares sin implantes osteointegrados en pacientes con osteonecrosis química.

Grupo sin tratamiento antirresortivo (fracturas espontáneas no patológicas):

- Fracturas mandibulares con implantes osteointegrados sin osteonecrosis química.
- Fracturas mandibulares sin implantes osteointegrados ni osteonecrosis química.

3.2.1 Hipótesis:

Los pacientes con osteonecrosis de los maxilares inducidas por implantes sometidos a carga funcional tienen más fracturas de mandíbula que los enfermos con osteonecrosis no relacionables con implantes dentales.

3.2.2 Objetivos

1. Definir el perfil epidemiológico de las fracturas de la mandíbula en los pacientes con osteonecrosis por medicamentos inducidas por implantes sometidos a carga funcional.

2. Definir el perfil epidemiológico de las fracturas de la mandíbula en los pacientes con osteonecrosis por medicamentos no relacionables con los implantes dentales

3. Identificar posibles diferencias significativas entre ambos grupos de fracturas mandibulares a estudio.

4.MATERIAL Y MÉTODO

4.1 SUBESTUDIO I:

4.1.1 Subestudio I-A Revisión Sistemática de la literatura

4.1.1.1 Diseño del estudio

Para dar respuesta a los objetivos planteados se realizó una revisión sistemática de la literatura, siguiendo el protocolo del sistema PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses)¹⁰²

4.1.1.2 Criterios de inclusión

Todos los artículos que se incluyeron en el estudio debían de cumplir los siguientes requisitos:

1. Artículos relacionados con:

-MRONJ: Término definido por la AAOMS en la revisión del 2014⁵⁶, como una patología que debía de cumplir tres premisas indispensables para ser diagnosticada: 1.) Paciente con una historia de tratamiento actual o anterior con agentes antirresortivos y/o antiangiogénicos, 2.) Hueso necrótico expuesto o no expuesto con una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial o cérvicofacial que persiste por más de 8 semanas; 3.) No antecedentes de radioterapia en la región maxilofacial.

-Implant Surgery-Triggered Osteonecrosis (ISTO)⁹³ (“GRUPO A”) : Osteonecrosis relacionada con el acto quirúrgico de la colocación de implantes dentales que se desarrollan durante los 6 primeros meses después de la cirugía implantológica.

-Implant Presence-Triggered Osteonecrosis (IPTO)⁹³ (“GRUPO B”): Osteonecrosis relacionadas con implantes dentales (osteointegrados y con carga funcional) que se desarrollan a partir de los 6 meses de la cirugía implantológica.

2. Tipo de estudios:

1. Caso clínico
2. Series de casos
3. Casos y controles
4. Cohortes
5. Revisiones sistemáticas sobre el tema

3. Idioma: Los artículos seleccionados debían estar escritos en lengua inglesa.

4. Años de inclusión: Se limitó el período de publicación de los artículos incluidos, entre los años 2009 a 2020.

5. Información que debían aportar los artículos seleccionados:

Datos demográficos:

1. Número de pacientes
2. Edad (> de 18 años)
3. Sexo.

Datos médicos:

1. Antecedentes médicos
2. Enfermedad primaria
3. Medicación antirresortiva
4. Corticoterapia concomitante

Datos sobre MRONJ:

1. Localización de la MRONJ
2. Estadio de la MRONJ (AAOMS,2014)⁵⁶
3. Número de implantes colocados
4. Número de implantes involucrados en la MRONJ
5. Tiempo transcurrido entre la colocación de los implantes y el desarrollo de la MRONJ (en meses)
6. Tratamiento Médico de la MRONJ
7. Tratamiento quirúrgico de la MRONJ
8. Presencia de eventos patológicos “fracturas mandibulares”.
9. Evolución de la MRONJ

4.1.1.3 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica (1 de diciembre 2020 a 31 de diciembre de 2020) publicada entre los años 2009 a 2020 en las bases de datos, PubMed, Embase y MEDLINE, utilizando los términos de búsqueda: “Denosumab”, “Bisphosphonates”, “osteonecrosis”, “dental implants”, “Implant Presence-Triggered Osteonecrosis” e “Implant Surgery-Triggered Osteonecrosis”.

4.1.1.4 Selección de los estudios y recogida de datos

Debido a que los artículos procedían de diferentes bases de datos y búsquedas con diferentes palabras clave, inicialmente se eliminaron: a) Artículos repetidos; b) Artículos anteriores a 2009 c) Artículos de lengua no inglesa; d) Artículos con pacientes < 18 años

Posteriormente, de forma independiente dos revisores (J.M.S y M.F.E.M.), a través de la lectura del título y el resumen, realizaron la segunda selección de los artículos que potencialmente reunían los criterios de inclusión.

Finalmente, los trabajos que reunían los criterios de elegibilidad fueron leídos y analizados en toda su extensión para su inclusión o exclusión en la Revisión Sistemática.

En el caso de que no hubiese acuerdo de inclusión/exclusión de un artículo este se sometía a un tercer revisor (L.M.J.).

Los datos obtenidos se revisaron en conjunto para crear una revisión acumulativa, e introducidos en tablas que se diseñaron para la mejor comprensión de la información recopilada.

4.1.1.5 Síntesis de los datos recopilados

Toda la información recopilada se organizó en dos grandes bloques:

1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y MEDICOS:

1.Descripción de las publicaciones encontradas:

- Autores / año: autor/es y año de publicación.

2.Datos demográficos:

- Número de pacientes reclutados para el estudio
- Edad: edad media de los pacientes en cada estudio
- Sexo: Masculino/femenino

3.Datos médicos:

- Enfermedad primaria
- Medicación antirresortiva y duración del tratamiento (en meses)
- Corticoterapia concomitante

2. MRONJ: “Implant Surgery-Triggered Osteonecrosis” o “Implant Presence-Triggered Osteonecrosis”

- Localización de la MRONJ: Maxilar superior o inferior o ambos
- Estadio de la MRONJ : (I,II,III) (AAOMS,2014⁵⁶)
- Número de implantes colocados
- Número de implantes involucrados en la MRONJ
- Tiempo transcurrido entre la colocación de los implantes y el desarrollo de la MRONJ (en meses)
- Método/os de imagen empleados para el diagnóstico de la MRONJ
- Presencia de eventos patológicos “fracturas mandibulares”
- Evolución de la MRONJ: FAVORABLE (resolución completa) o NO FAVORABLE (no resolución o resolución parcial)

Para finalizar este subestudio I-A se procedió a realizar un estudio inferencial comparativo con los datos provenientes de la bibliografía (Grupo A vs Grupo B).

4.1.2 Subestudio I-B: Casuística del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA):

4.1.2.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio analítico observacional de carácter retrospectivo (años 2009-2020) en un hospital de referencia (HUCA) para una población de 1.082.000 habitantes que incluyó a todos los pacientes diagnosticados de una MRONJ asociada con la presencia de implantes osteointegrados y sometidos a carga funcional.

4.1.2.2 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de este subestudio fueron dos:

1. Caso de osteonecrosis medicamentosa: Debería cumplir los tres criterios establecidos por la AAOMS(2014)⁵⁶ al respecto:

- a. Paciente con una historia de tratamiento actual o anterior con agentes antirresortivos y/o antiangiogénicos.
- b. Presencia de hueso necrótico expuesto o no expuesto con una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial o cervicofacial con más de 8 semanas de evolución.
- c. Paciente que no presenten antecedentes de radioterapia en la región maxilofacial.

2. Caso de osteonecrosis asociada con un implante sometido a carga funcional ***“Implant Presence-Triggered Osteonecrosis” (IPTO)***

Las variables investigadas en este subestudio fueron agrupadas en datos demográficos, información médica e información sobre las características de la MRONJ, de manera similar a las variables detalladas en la revisión sistemática sobre el tema, previamente detalladas.

Seguidamente se procedió a realizar un estudio inferencial comparativo con los datos provenientes de la bibliografía (grupo B del subestudio I-A).

4.3 SUBESTUDIO II FRACTURAS MANDIBULARES EN EL HUCA:

4.3.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio analítico observacional de carácter retrospectivo (años 2009-2020) en un hospital de referencia (HUCA) para una población de 1.082.000 habitantes que incluyó a todos los pacientes diagnosticados y tratados por una fractura mandibular entre los años 2009-2020.

En el presente estudio, las fracturas espontáneas de mandíbula se dividieron en dos grupos atendiendo a la toma o no de medicamentos antirresortivos. Seguidamente cada grupo se subdividió en dos grupos en relación con la presencia o no de implantes que desencadenaran la fractura mandibular de la siguiente forma:

4.3.2 Síntesis de los datos recopilados

Toda la información recopilada de cada paciente se organizó atendiendo al grupo en el que se encontrase:

GRUPOS CON TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO:

- Edad
- Sexo: Masculino/femenino
- Enfermedad primaria.
- Medicación antirresortiva y duración del tratamiento (en meses)
- Corticoterapia concomitante
- Etiología de la MRONJ
- Estadio de la MRONJ (AAOMS,2014)⁵⁶
- Localización y momento en el que se produjo la fractura mandibular.
- Tratamiento de la fractura
- Evolución de la fractura

GRUPOS SIN TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO:

- Edad
- Sexo: Masculino/femenino
- Etiología de la fractura
- Localización y momento en el que se produjo la fractura mandibular.
- Tratamiento de la fractura
- Evolución de la fractura

Los datos obtenidos se revisaron en conjunto para crear una casuística acumulativa, e introducidos en tablas que se diseñaron para la mejor comprensión de la información recopilada.

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 R Development Core Team.

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 ($p < 0,05$).

Todo el estudio estadístico corrió a cargo de la Unidad de Consultoría Estadística de la Universidad de Oviedo.

5.RESULTADOS

5.1. SUBESTUDIO I-A: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

La búsqueda inicial identificó un total de 360 artículos, de los cuales se descartaron 288 trabajos tras la lectura de su título y resumen al no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente, y tras la lectura de los 72 artículos restantes se descartaron 60 trabajos, obteniéndose un total de 12 artículos para la realización de la revisión sistemática de la literatura. (Figura 5.1 diagrama de flujo de la búsqueda).

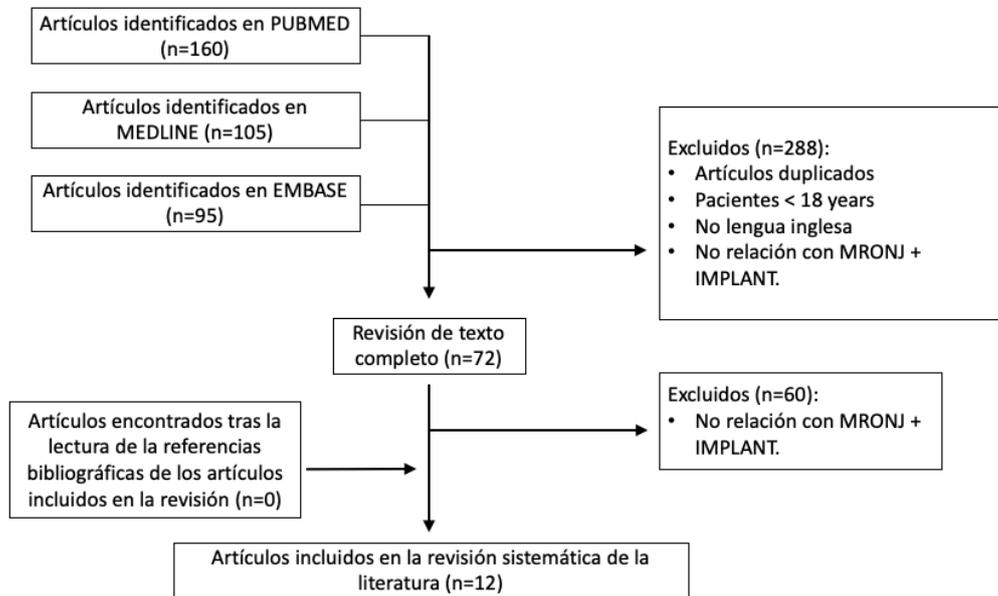


Figura 5.1 Diagrama de flujo de la búsqueda.

En cada uno de los 12 artículos^{103,93,104,105,106,107,108,109,110,91,111,112} seleccionados se procedió a dividir la información recopilada en dos bloques, en función del tipo de osteonecrosis relacionada con los implantes (osteonecrosis asociada con la colocación del implante “Grupo A” / osteonecrosis relacionada con la presencia de un implante osteointegrado y con carga funcional “Grupo B”). Cinco^{93,103,105-107} de los 12 artículos incluían en sus estudios comparaciones entre estos dos tipos de osteonecrosis, mientras que siete^{91,104,108-112} hacían exclusiva referencia a un solo tipo de osteonecrosis relacionadas con los implantes (3 artículos a la colocación de implantes y 4 a la presencia de implantes osteointegrados).

5.1.1. Grupo osteonecrosis asociada a la colocación de implantes (Grupo A) (Tabla 5.1)

En este grupo se incluyeron un total de 22 casos, de los cuales el 95,45% eran del sexo femenino y una edad media de 67 años.

La enfermedad más frecuente que motivo el uso de fármacos antirresortivos fue la osteoporosis (77,2%) seguida de neoplasias sólidas (13,6%) y Mieloma múltiple (9,01%). Los esquemas de tratamiento antirresortivo más frecuentemente empleados en estos pacientes fueron alendronato vía oral seguido del ácido zoledrónico intravenoso y del risendronato vía oral (54,55%; 18,18% y 13,64% respectivamente). La duración media del tratamiento antirresortivo fue de 54,3 meses. Ninguno de los 22 casos incluidos recibió corticoterapia concomitante.

En relación con la localización de la osteonecrosis que presentaron los pacientes, la mandíbula fue el territorio más frecuentemente afecto (54,5%), seguido de maxilar superior (31,8%). Solo en 3 pacientes la osteonecrosis se produjo en el maxilar superior e inferior simultáneamente (13,6%). El estadio en el que se encontraban las osteonecrosis en el momento del diagnóstico fue el estadio II en 12 pacientes y estadio III en 10 de ellos.

El total de implantes colocados a los 22 pacientes registrados en este grupo fue de 78, de los cuales 36 (46,15% del total) desencadenaron el proceso patológico, con una media de tiempo transcurrido entre la colocación del implante y el diagnóstico de la osteonecrosis de 3,9 meses. El número de implantes que tuvieron que ser extraídos por esta causa fue de 1,5 implantes por paciente.

La tomografía computarizada (TC) fue el estudio de imagen empleado para alcanzar el diagnóstico de osteonecrosis en el 100% de los pacientes. En el 33,3% de los casos también se realizó una ortopantomografía a parte del TC.

En el 100% de los enfermos la osteonecrosis no se complicó con una fractura mandibular y la evolución de la osteonecrosis fue favorable (resolución completa) en el 95,5% de los pacientes.

TABLA 5.1 Grupo osteonecrosis asociada a la colocación de implantes (Grupo A)

ARTÍCULO (AUTOR/AÑO)	Nº Pacientes	Edad Media (años)	Sexo F/M (nº pacientes)	Antecedentes Médicos (nº pacientes)
1.Goss et al. ¹⁰³ (2010)	3	65,7	F (3)	DM (1)
2.Know et al. ⁹³ (2012)	3	57	F (2) / M (1)	HTA (1) DM (1) Hipotiroidismo (1)
3.Yvonne et al. ¹⁰⁴ (2013)	6	71,8	F (6)	HTA (1)
4.Junquera et al. ¹⁰⁵ (2014)	1	88	F (1)	NO
5.Troeltzsch et al. ¹⁰⁶ (2016)	1	70,6	F (1)	HTA (1) Tabaco (1)
6.Giovannacci et al. ¹⁰⁷ (2017)	6	65,1	F (6)	Tabaco (1)
7.Storelli et al. ¹⁰⁸ (2018)	1	77	F (1)	HTA (1) Hipercolesterolemia (1)
8. García-Gil et al. ¹⁰⁹ (2019)	1	65	F (1)	HTA (1)

F/M= Femenino/Masculino **HTA:** Hipertensión **DM:** Diabetes

Artículo (Autor / Año)	Enfermedad Primaria (Nº De Pacientes)	Medicación (Vía de Administración) (Nº Pacientes)	Corticoterapia (Nº Pacientes)
1.Goss et al. ¹⁰³ (2010)	Osteoporosis (3)	Alendronato (VO) (1) Risendronato (VO) (2)	NO (3)
2.Know et al. ⁹³ (2012)	Osteoporosis (2) Mieloma Múltiple (1)	Alendronato (VO) (1) Ibandronato (VO) (1) ZA (IV) (1)	NO (3)
3.Yvonne et al. ¹⁰⁴ (2013)	Osteoporosis (4) Cáncer De Mama (1) Mieloma Múltiple (1)	Alendronato (VO) (4) ZA (IV) (2)	NO (6)
4.Junquera et al. ¹⁰⁵ (2014)	Osteoporosis (1)	Alendronato (VO) (1)	NO (1)
5.Troeltzsch et al. ¹⁰⁶ (2016)	Cáncer (1)	ZA (IV) (1)	NO (1)
6.Giovannacci et al. ¹⁰⁷ (2017)	Osteoporosis (5) Cáncer De Mama (1)	Ibandronato (VO) (1) Ibandronato -> Alendronato (VO) (1) Alendronato (VO) (3) Ibandronato (VO) -> ZA (IV) (1)	NO (6)
7.Storelli et al. ¹⁰⁸ (2018)	Osteoporosis (1)	Alendronato (VO) (1)	NO (1)
8. García-Gil et al. ¹⁰⁹ (2019)	Osteoporosis (1)	Alendronato (VO) (1)	NO (1)

ZA: Ácido Zoledrónico
IV: intravenoso

VO: oral

Artículo (Autor/Año)	Localización Mronj (Nº Pacientes)	Estadio (0, I, II, III)	Nº Implantes Mronj / Nº Implantes Colocados	Tiempo transcurrido entre la colocación de los implantes y Mronj (en meses)
1.Goss et al. ¹⁰³ (2010)	MD (3)	II (3)	3/7	3 meses
2.Know et al. ⁹³ (2012)	MX (1) MD (1) AMBOS (1)	II (1) III (2)	5/14	4 meses
3.Yvonne et al. ¹⁰⁴ (2013)	MX (2) MD (4)	III (6)	11/26	3 meses
4.Junquera et al. ¹⁰⁵ (2014)	MD (1)	III (1)	1/2	6 meses
5.Troeltzsch et al. ¹⁰⁶ (2016)	MX (1)	III (1)	2/5	2meses
6.Giovannacci et al. ¹⁰⁷ (2017)	MX (2) MD (2) AMBOS (2)	II (6)	3/12	6 meses
7.Storelli et al. ¹⁰⁸ (2018)	MX (1)	II (1)	6/8	1 mes
8. García-Gil et al. ¹⁰⁹ (2019)	MD (1)	II (1)	2/4	2 meses

MX: Maxilar

MD: Mandíbula

AMBOS: Maxilar y mandíbula (simultáneamente)

Artículo (Autor/Año)	Estudios de Imagen (Nº Pacientes)	Eventos Patológicos (Nº Pacientes)	Evolución (Nº De Pacientes)
1.Goss et al. ¹⁰³ (2010)	TC (3)	No (3)	Favorable (3)
2.Know et al. ⁹³ (2012)	TC (3)	No (3)	Favorable (2) Desfavorable (1)
3.Yvonne et al. ¹⁰⁴ (2013)	OPG + TC (6)	No (6)	Favorable (6)
4.Junquera et al. ¹⁰⁵ (2014)	TC (1)	No (1)	Favorable (1)
5.Troeltsch et al. ¹⁰⁶ (2016)	OPG + TC (1)	No (1)	Favorable (1)
6.Giovannacci et al. ¹⁰⁷ (2017)	TC (6)	No (6)	Favorable (6)
7.Storelli et al. ¹⁰⁸ (2018)	TC (1)	No (1)	Favorable (1)
8. García-Gil et al. ¹⁰⁹ (2019)	OPG + TC (1)	No (1)	Favorable (1)

TC: Tomografía computarizada
OPG: Ortopantomografía

5.1.2. Grupo osteonecrosis relacionada con la presencia de un implante osteointegrado y con carga funcional (Grupo B) (Tabla 5.2)

El total de pacientes de este grupo fue de 71, con una edad media de 68 años y predominancia del sexo femenino (83,1%).

Al igual que en el otro grupo analizado, las indicaciones que motivaron la prescripción de tratamiento antirresortivo fueron la osteoporosis (55,75%), seguido de tumores sólidos (cáncer de mama, próstata y otros) (32,4%) y mieloma múltiple (9,9%). Tanto el alendronato vía oral como el ácido zoledrónico intravenoso fueron los medicamentos más frecuentemente empleados (39,4% cada uno de ellos), seguido del risendronato vía oral (7,04%). La media de tiempo que los pacientes estuvieron en tratamiento antirresortivo fue de 39,6 meses. En este grupo el 15,5% de los casos recibieron corticoides de forma concomitante.

La mandíbula fue la región más comúnmente afectada por la osteonecrosis seguida del maxilar superior (49,3% y 43,7% respectivamente). El 7% de los pacientes presentaron una afectación de ambos huesos maxilares. El estadio predominante al momento del diagnóstico fue el estadio III (83,1%) seguido del estadio II en el 16,9%.

199 fue el número total de implantes colocados a estos 71 pacientes (con una media de 2,8 implantes/paciente), de los cuales 83 se vieron implicados en fenómenos de osteonecrosis (41,7% del total). La media de tiempo entre la colocación del implante y el desarrollo de la patología a estudio fue de 37,5 meses.

Al igual que en el grupo anterior observamos que el 100% de los diagnósticos se realizó apoyándose en la tomografía computarizada, en el 23,4% de los pacientes también se realizó una ortopantomografía.

Solo en 1 paciente se registró una fractura mandibular derivada del progreso de la osteonecrosis (1,4%), observándose una evolución favorable (resolución completa) de la patología en el 80,3% de los casos.

TABLA 5.2 Grupo osteonecrosis relacionada con la presencia de un implante osteointegrado y con carga funcional (Grupo B)

ARTÍCULO (AUTOR/AÑO)	Nº Pacientes	Edad Media (años)	Sexo F/M (nº pacientes)	Antecedente Médicos (nº pacientes)
1.Goss et al. (2010) ¹⁰³	4	65,7	F (2) / M (2)	NO (4)
2.Know et al. (2012) ⁹³	16	70,5	F (14) / M (2)	NO (16)
3. Sverzut et al. (2012) ¹¹⁰	1	77	F (1)	NO (1)
4.López–Cedrún et al. (2013) ⁹¹	9	66	F (8) / M (1)	HTA (3) Tabaco (2)
5.Junquera et al. (2014) ¹⁰⁵	1	59	M (1)	NO (1)
6.Troeltsch et al. (2016) ¹⁰⁶	15	70,6	F (15)	NO (15)
7.Giovannacci et al. (2017) ¹⁰⁷	9	63,1	F (5) / M (4)	NO (8) HTA(1)
8.Kim et al (2019) ¹¹¹	1	85	F (1)	NO (1)
9. Nisi et al (2020) ¹¹²	15	71,8	F (13) / M (2)	NO (15)

F/M= Femenino/Masculino. **HTA:** Hipertensión

Artículo (Autor / Año)	Enfermedad Primaria (Nº Pacientes)	Medicación (Vía De Administración) / (Nº Pacientes)	Corticoterapia (Nº Pacientes)
1.Goss et al. (2010) ¹⁰³	Osteoporosis (4)	Alendronato (VO) (4)	NO (3) SI (1)
2.Know et al. (2012) ⁹³	Osteoporosis (16)	Alendronato (VO) (10) Pamidronato (VO) (3) Risendronato (VO) (3)	NO (14) SI (2)
3. Sverzut et al. (2012) ¹¹⁰	Cáncer de mama (1)	ZA (IV) (1)	NO (1)
4.López–Cedrún et al. (2013) ⁹¹	Osteoporosis (9)	Alendronato (VO) (7) Ibandronato (VO) (1) Risendronato (VO) (1)	SI (2) NO (7)
5.Junquera et al. (2014) ¹⁰⁵	Mieloma múltiple (1)	ZA (IV) (1)	NO (1)
6.Troeltzsch et al. (2016) ¹⁰⁶	Osteoporosis (3) Cáncer (12)	Ibandronato (VO) (1) Denosumab (SC) (1) Pamidronato (VO) (1) ZA (IV) (12)	NO (15)
7.Giovannacci et al. (2017) ¹⁰⁷	Cáncer mama (4) Cáncer pulmón (1) Mieloma múltiple (3) Osteoporosis (1)	ZA (IV) (8). Alendronato (VO) (1)	NO (3) SI (6)
8.Kim et al (2019) ¹¹¹	Osteoporosis (1)	Risendronato (VO) (1)	NO (1)
9. Nisi et al (2020) ¹¹²	Cáncer mama (4) Cáncer próstata (1) Mieloma múltiple (3) Osteoporosis (7)	Alendronato (VO) (6) Denosumab (SC) (1) ZA (IV) (6) Ibandronato (VO) (1) Neridronato (IV) (1)	NO (15)

IV: Intravenoso VO: Oral SC: Subcutáneo ZA: ácido Zoledrónico

Artículo (Autor/Año)	Localización Mronj (Nº Pacientes)	Estadio (0, I, II, III)	Nº Implantes Mronj / Nº Implantes Colocados	tiempo transcurrido entre la colocación de los implantes y Mronj (en meses)
1.Goss et al. (2010) ¹⁰³	MX (4)	II (4)	6/12	14 Meses
2.Know et al. (2012) ⁹³	MX (7) MD (8) Ambos (1)	III (14) II (2)	19/20	30,18 Meses
3. Sverzut et al. (2012) ¹¹⁰	MD (1)	II (1)	3/3	7 Meses
4.López–Cedrún et al.(2013) ⁹¹	MX (1) MD (8)	III (9)	12/57	34 Meses
5.Junquera et al. (2014) ¹⁰⁵	MX (1)	III (1)	2/2	18 Meses
6.Troeltzsch et al. (2016) ¹⁰⁶	MX (13) MD (2)	III (15)	15/52	37,6 Meses
7.Giovannacci et al. (2017) ¹⁰⁷	MX (1) MD (5) Ambos (3)	III (9)	9/22	96 Meses
8.Kim et al (2019) ¹¹¹	MD (1)	II (1)	2/2	12 Meses
9. Nisi et al (2020) ¹¹²	MX (5) MD (10)	II (3) III (12)	15/29	28 Meses

MX: Maxilar

MD: Mandíbula

AMBOS: Maxilar y Mandíbula (simultáneamente)

Artículo (Autor/Año)	Estudios De Imagen (Nº Pacientes)	Eventos Patológicos (Nº Pacientes)	Evolución (Nº Pacientes)
1.Goss et al. (2010) ¹⁰³	TC (4)	NO (4)	Favorable (4)
2.Know et al. (2012) ⁹³	TC (16)	NO (16)	Favorable (11) Desfavorable (5)
3. Sverzut et al. (2012) ¹¹⁰	OPG + TC (1)	NO (1)	Favorable (1)
4.López–Cedrún et al. (2013) ⁹¹	TC (9)	NO (9)	Favorable (7) Desfavorable (2)
5.Junquera et al. (2014) ¹⁰⁵	TC (1)	NO (1)	Favorable (1)
6.Troeltzsch et al. (2016) ¹⁰⁶	OPG + TC (15)	NO (14) Fractura mandibular (1)	Favorable (13) Desfavorable (2)
7.Giovannacci et al. (2017) ¹⁰⁷	TC (9)	NO (9)	Favorable (9)
8.Kim et al (2019) ¹¹¹	OPG + TC (1)	NO (1)	Favorable (1)
9. Nisi et al (2020) ¹¹²	TC (15)	NO (15)	Favorable (10) Desfavorable (5)

TC: Tomografía computerizada

OPG: Ortopantomografía

5.1.3. Comparativa entre grupos

Del estudio inferencial basado en la comparativa entre ambos grupos se observó significación estadística en 4 variables:

- **Duración del tratamiento antirresortivo:** En el grupo B se desarrolló la osteonecrosis con un menor tiempo de tratamiento antirresortivo respecto al grupo A ($p = 0,04$)

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Presence	71	39.62	34.00	28.94	18.00	54.50
Surgery	22	54.32	48.00	29.03	36.00	69.00

Tabla 5.3. Duración del tratamiento antirresortivo por grupos (Surgery "grupo A" vs Presence "grupo B").

- **Estadio en el momento del diagnóstico:** en el grupo B los pacientes son diagnosticados de una osteonecrosis en un estadio más avanzado respecto al grupo A ($p = 0,001$)

	Presence			Surgery				
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
II	12	16.90	50.00	-1.48	12	54.55	50.00	2.653
III	59	83.10	85.51	0.87	10	45.45	14.49	-1.565

Tabla 5.4. Estadio del diagnóstico de la MRONJ por grupos (Surgery "grupo A" vs Presence "grupo B").

- **Tiempo entre la colocación del implante y el desarrollo del evento:** como era de esperar la osteonecrosis se desencadenó en un menor tiempo en el grupo al que se le realizó la cirugía implantológica (Grupo A) respecto a los pacientes que ya tenían implantes osteointegrados (Grupo B) ($p < 0,001$).

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Presence	71	37.52	25.00	29.73	14.50	53.50
Surgery	22	3.91	3.00	1.60	3.00	6.00

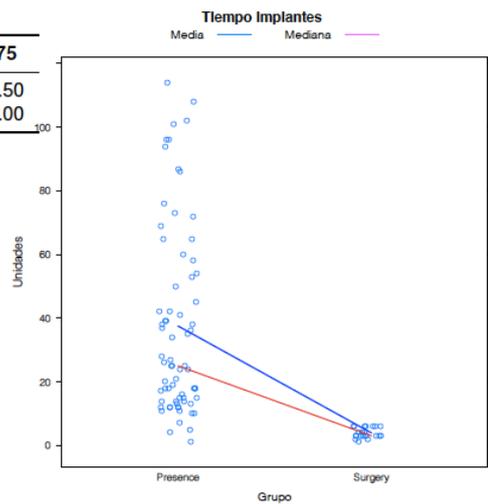


Tabla 5.5 y Figura 5.2 Tiempo entre la colocación del implante y el desarrollo del evento por grupos (Surgery “grupo A” vs Presence “grupo B”).

- **Número de implantes explantados:** El número de implantes retirados tras la osteonecrosis directamente vinculada con la cirugía fue significativamente mayor que el observado en el grupo de osteonecrosis relacionada con implantes sometidos a carga ($p = 0,008$).

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Presence	71	0.96	1.00	0.66	1.00	1.00
Surgery	22	1.55	1.00	1.18	1.00	2.00

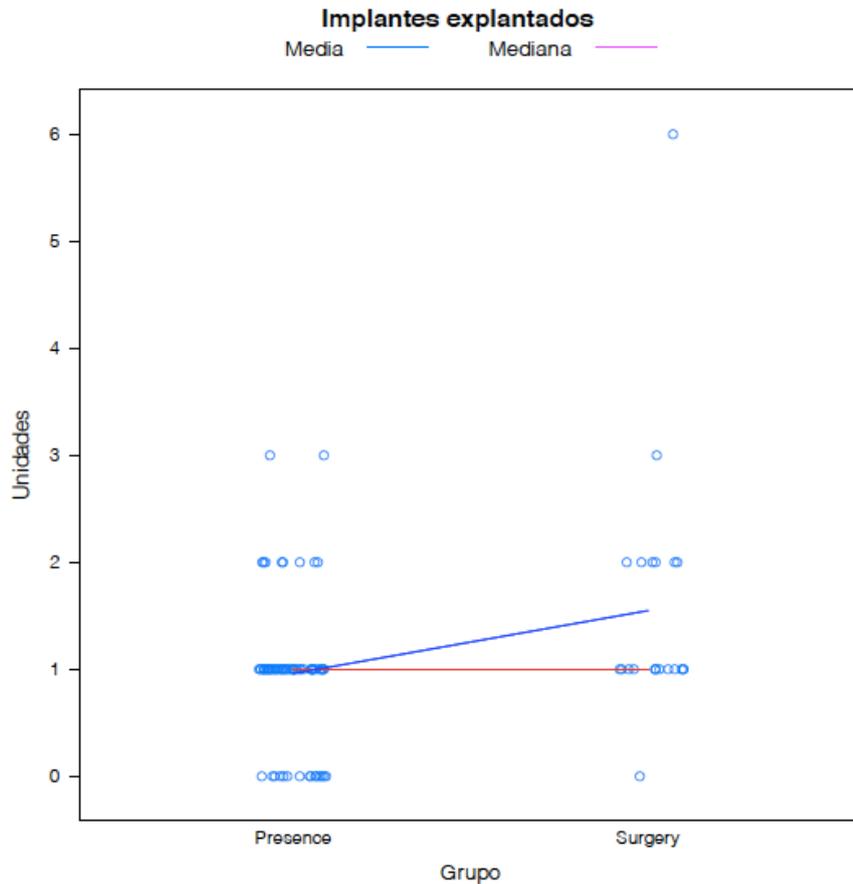


Tabla 5.6 y Figura 5.3 Número de implantes explantados por grupos (Surgery “grupo A” vs Presence “grupo B”).

Otras variables comparadas, tanto cualitativas (sexo, enfermedad de base que motivó el tratamiento farmacológico, tipo de tratamiento antirresortivo, localización de la osteonecrosis, ingesta de corticoides, y evolución de la osteonecrosis) como cuantitativas (edad y número de implantes colocados) no mostraban diferencias estadísticamente significativas tal y como se detalla en el anexo del presente estudio.

5.2. SUBESTUDIO I-B: CASUÍSTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (HUCA)

En este subestudio I-B se recogieron pacientes que presentaron una osteonecrosis secundaria a la presencia de un implante osteointegrado y con carga funcional, diagnosticados y tratados en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del HUCA. Seguidamente se procedió a realizar un estudio inferencial comparativo con los datos provenientes de la bibliografía (grupo B del subestudio I-A).

5.2.1. Análisis descriptivo del grupo HUCA (Tabla 5.7)

Entre los años 2009-2020 se registraron un total de 10 pacientes con esta complicación, de los cuales el 70% fueron mujeres con una edad media de 72 años.

La enfermedad predominante por la cual se indicó el uso de antirresortivos fue la osteoporosis (50%), seguida del mieloma múltiple (30%), artritis reumatoide (10%) y espondilitis anquilopoyética (10%). El medicamento más frecuentemente empleado fue el ácido zoledrónico intravenoso y el alendronato vía oral (30% ambos fármacos) seguido de una combinación del ibandronato vía oral y el denosumab (10%). La media de tiempo de tratamiento con antirresortivos fue de 52,3 meses. El 50% de los pacientes recibieron corticoterapia concomitante.

La mandíbula fue la localización más afectada por la patología en hasta el 90% de los pacientes incluidos. La mitad de los enfermos fueron diagnosticados de su osteonecrosis en estadio II y la otra mitad en estadio III (Figs. 5.4 y 5.5).

El total de implantes colocados a los 10 pacientes fue de 36, de los cuales el 58,3% tuvieron que ser explantados por relacionarse directamente con la osteonecrosis. El tiempo medio transcurrido entre la colocación del implante y la aparición del evento fue de 77,46 meses.

Todos los pacientes incluidos en este grupo fueron diagnosticados mediante el empleo de ortopantomografía y tomografía computarizada.

La presencia de fracturas mandibulares asociadas a la patología a estudio se objetivó en el 40% de los pacientes. La evolución de la osteonecrosis tras el tratamiento fue favorable (resolución completa) en el 80% de los mismos.

Tabla 5.7 CASUÍSTICA DEL HUCA

PACIENTE	EDAD/ SEXO	ENFERMEDAD PRIMARIA	MEDICACIÓN/ DURACION DEL TRATAMIENTO (AÑOS)	CORTICOSTEROIDES
1	58 M	Mieloma Múltiple	ZA (IV)	SI
2	64 F	Mieloma Múltiple	ZA (IV)	SI
3	75 F	Osteoporosis	Risendronato (VO) + Denosumab (SC)	NO
4	60 F	Osteoporosis	Alendronato (VO) + Denosumab (SC)	NO
5	65F	Artritis Reumatoide	Alendronato (VO)	SI
6	79M	Espondilitis	Alendronato (VO)	SI
7	75M	Mieloma Múltiple	ZA (IV)	SI
8	74F	Osteoporosis	Alendronato (VO) + Denosumab (SC)	NO
9	85F	Osteoporosis	Ibandronato (VO) + Denosumab (SC)	NO
10	85F	Osteoporosis	Alendronato (VO)	NO

M= Masculino
 F= Femenino
 ZA= Acido Zoledrónico
 IV = Intravenoso
 VO= Oral

PACIENTE	LOCALIZACIÓN DE LA MRONJ	ESTADIO DE LA MRONJ	Nº IMPLANTES MRONJ / Nº IMPLANTES COLOCADOS	TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA COLOCACIÓN DE LOS IMPLANTES Y MRONJ (EN MESES)
1	Mandíbula	III	1/1	21,6 meses
2	Mandíbula	II	3/3	96 meses
3	Maxilar	III	2/2	168 meses
4	Mandíbula	III	2/2	36 meses
5	Mandíbula	III	3/3	96 meses
6	Mandíbula	III	1/1	120 meses
7	Mandíbula	II	3/10	84 meses
8	Mandíbula	II	3/6	48 meses
9	Mandíbula	II	2/6	53 meses
10	Mandíbula	II	1/2	52 meses

PACIENTE	ESTUDIOS DE IMAGEN	EVENTOS PATOLÓGICOS	EVOLUCIÓN
1	OPG+ TC	NO	Favorable
2	OPG+ TC	NO	Favorable
3	OPG+ TC	NO	Favorable
4	OPG+ TC	Fractura mandibular	Favorable
5	OPG+ TC	Fractura mandibular	Desfavorable
6	OPG+ TC	Fractura mandibular	Favorable
7	OPG+ TC	Fractura mandibular	Desfavorable (éxitus)
8	OPG+ TC	NO	Favorable
9	OPG+ TC	NO	Favorable
10	OPG+ TC	NO	Favorable

OPG: Ortopantomografía

TC: Tomografía computerizada

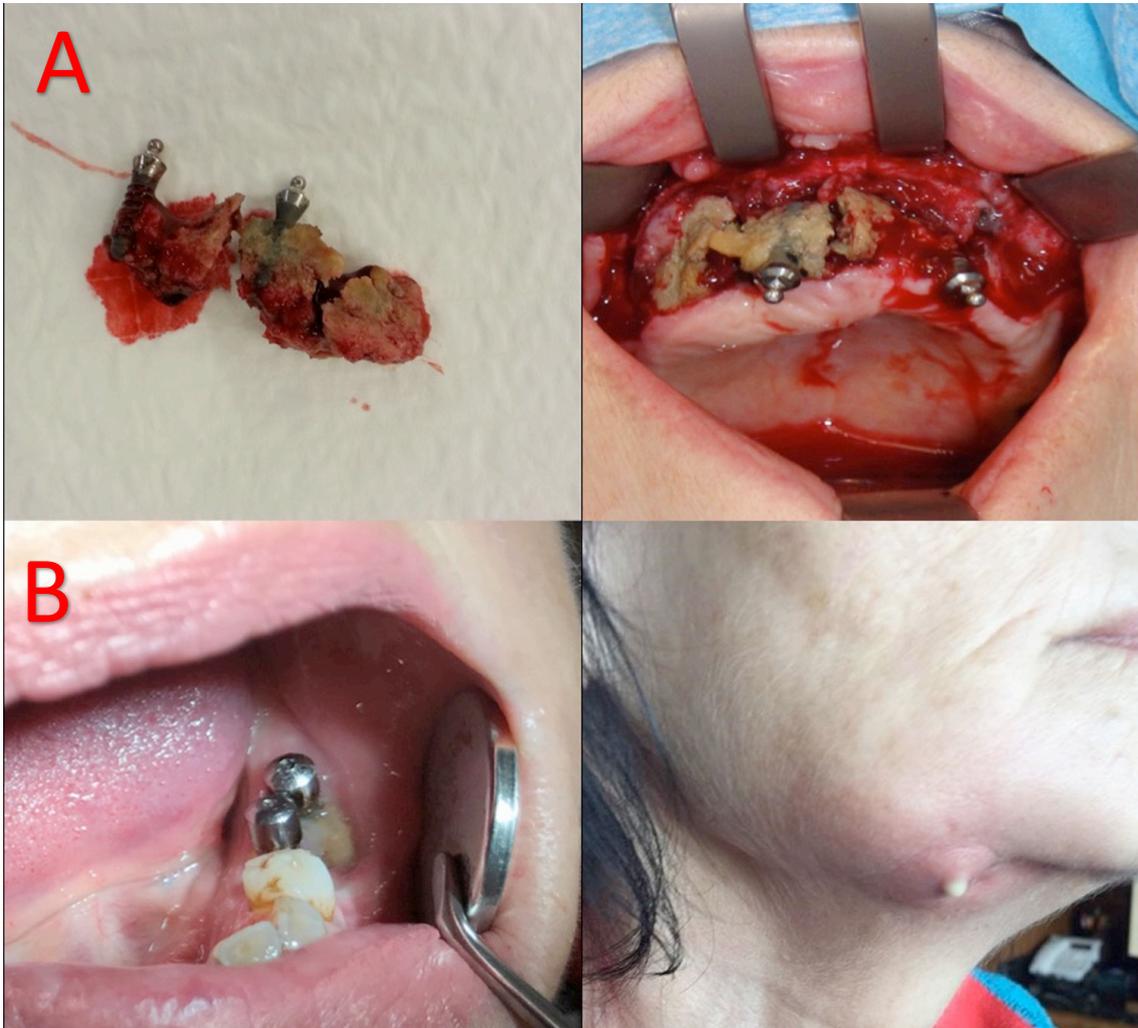


Figura. 5.4 MRONJ oral de la casuística del HUCA.

A. Caso 3: Osteoporosis. Hueso expuesto en el maxilar superior. Secuestrectomía con eliminación de los implantes.

B. Caso 5: Artritis reumatoide con exposición ósea bilateral mandibular y fístula purulenta cervical derecha



Figura 5.5 MRONJ intravenoso.

A. Caso 1. Mieloma múltiple. Hueso expuesto antes de la cirugía y pieza quirúrgica.

B. Caso 2. Mieloma múltiple. Hueso expuesto y fístula cervical.

5.2.2. Comparativa casuística HUCA con la Revisión sistemática

En este apartado se procedió a comparar la nuestra del HUCA con los datos del grupo equivalente de la revisión sistemática (Grupo B).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos investigados en las siguientes variables:

- **Enfermedad que motivó el tratamiento antirresortivo:** el tipo de enfermedades que motivaron el tratamiento antirresortivo en nuestro grupo fueron diferentes a las que se registran en la literatura ($p = 0,001$). Frente a los casos previamente publicados, las enfermedades autoinmunes inflamatorias tenían una importante representación en la casuística del HUCA. Por el

contrario, no se recogió ningún paciente cuya enfermedad de base fueran metástasis óseas secundarias a un carcinoma sólido.

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Artritis reumatoide	1	10.00	100.00	2.495	0	0.00	0.00	-0.94
Cáncer	0	0.00	0.00	-1.685	23	32.39	100.00	0.63
Espondilitis	1	10.00	100.00	2.495	0	0.00	0.00	-0.94
Mieloma múltiple	3	30.00	30.00	1.589	7	9.86	70.00	-0.60
Osteoporosis	5	50.00	10.87	-0.285	41	57.75	89.13	0.11

Tabla 5.8. Enfermedad que motivó el tratamiento antirresortivo por grupos (grupo "HUCA" vs grupo "Revisión").

- **Medicación antirresortiva:** en nuestro centro se administró combinaciones de antirresortivos con denosumab frente a la revisión donde solo se realizaban tratamientos en monoterapia ($p = 0,014$). Si bien el denosumab se asoció con una osteonecrosis en implantes cargados en el 2,8% de los pacientes documentados hasta el presente trabajo, ninguno de ellos mostraba la naturaleza transicional que se registró en tres pacientes de la serie del HUCA.

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Ac. Zoledrónico (iv)	3	30.00	9.68	-0.423	28	39.44	90.32	0.16
Alendronato (vo)	3	30.00	9.68	-0.423	28	39.44	90.32	0.16
Alendronato (vo) + Denosumab (sc)	2	20.00	100.00	3.528	0	0.00	0.00	-1.32
Denosumab (sc)	0	0.00	0.00	-0.497	2	2.82	100.00	0.19
Ibandronato (vo)	0	0.00	0.00	-0.609	3	4.23	100.00	0.23
Ibandronato (vo) + Denosumab (sc)	1	10.00	100.00	2.495	0	0.00	0.00	-0.94
Neridronato (vo)	0	0.00	0.00	-0.351	1	1.41	100.00	0.13
Pamidronato (vo)	0	0.00	0.00	-0.703	4	5.63	100.00	0.26
Risedronato (vo)	0	0.00	0.00	-0.786	5	7.04	100.00	0.29
Risedronato (vo) + Denosumab (sc)	1	10.00	100.00	2.495	0	0.00	0.00	-0.94

Tabla 5.9. Medicación antirresortiva por grupos (grupo "HUCA" vs grupo "Revisión").

- **Empleo de corticoterapia:** en nuestro grupo se utilizaron más frecuentemente corticoides en el tratamiento de la patología de los pacientes respecto a la literatura ($p = 0,02$).

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
No	5	50.00	7.69	-1.068	60	84.51	92.31	0.40
Si	5	50.00	31.25	2.152	11	15.49	68.75	-0.81

Tabla 5.10. Corticoterapia por grupos (grupo "HUCA" vs grupo "Revisión").

- **Estadio:** Los pacientes del HUCA presentaban en el momento del diagnóstico un menor porcentaje de casos en estadio III que lo referido para los pacientes de la revisión ($p = 0,03$).

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
II	5	50.00	29.41	2.003	12	16.90	70.59	-0.75
III	5	50.00	7.81	-1.032	59	83.10	92.19	0.39

Tabla 5.11. Estadio de la MRONJ por grupos (grupo "HUCA" vs grupo "Revisión").

- **Tiempo transcurrido entre la colocación del implante y la aparición de la osteonecrosis:** en la casuística del HUCA, el tiempo desde la colocación del implante hasta el desarrollo de la complicación fue mayor al observado en la literatura ($p < 0,001$).

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
HUCA	10	77.46	68.50	44.34	49.00	96.00
REVISION	71	37.52	25.00	29.73	14.50	53.50

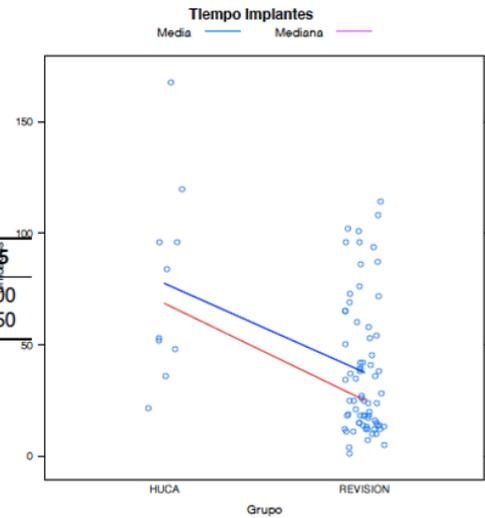


Tabla 5.12 y figura 5.6. Tiempo transcurrido entre la colocación del implante y la aparición de la osteonecrosis por grupos (grupo “HUCA” vs grupo “Revisión”).

- **Número de implantes explantados:** El número de implantes retirados en los pacientes tratados en el HUCA fue significativamente mayor que los documentados en la revisión sistemática ($p < 0,001$).

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
HUCA	10	2.10	2.00	0.88	1.25	3.00
REVISION	71	0.96	1.00	0.66	1.00	1.00

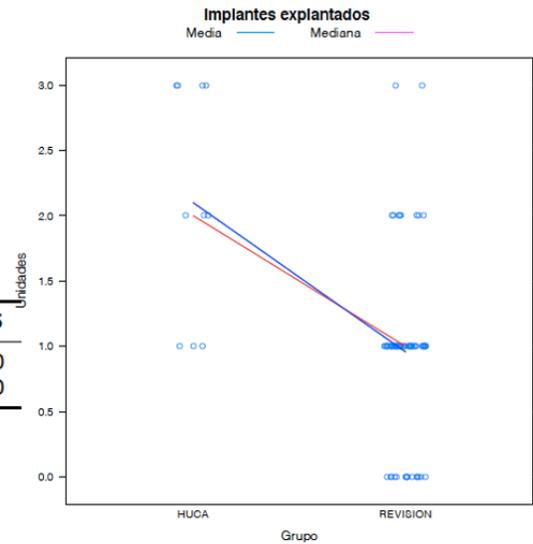


Tabla 5.13 y figura 5.7. Número de implantes explantados por grupos (grupo “HUCA” vs grupo “Revisión”).

- **Estudios radiológicos:** en nuestro centro se realizó ortopantomografía a todos los pacientes frente al 23,94% del grupo revisión ($p < 0,001$).

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
OPG + TC	10	100.00	37.04	3.651	17	23.94	62.96	-1.37
TC	0	0.00	0.00	-2.582	54	76.06	100.00	0.97

Tabla 5.14. Estudios radiológicos por grupos (grupo "HUCA" vs grupo "Revisión").

- **Eventos patológicos:** Las fracturas mandibulares derivadas de la osteonecrosis fueron más frecuentes en nuestra muestra respecto a la frecuencia observada en la literatura ($p = 0,001$).

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Fractura mandibular	4	40.00	80.00	4.305	1	1.41	20.00	-1.62
No	6	60.00	7.89	-1.104	70	98.59	92.11	0.41

Tabla 5.15. Eventos patológicos por grupos (grupo "HUCA" vs grupo "Revisión").

Aunque la preferente localización mandibular fue sensiblemente más notoria en la casuística de nuestro Centro (90%) frente a la observada en la revisión sistemática del tema (49,3%) no se constató que fuera significativa. Otras variables (sexo, edad, evolución de la complicación, tiempo de ingesta del medicamento, número de implantes colocados) comparadas entre ambos grupos no mostraron significación (ver anexo).

5.3. SUBESTUDIO II: FRACTURAS MANDIBULARES HUCA (anexo “estudio estadístico”)

En este segundo subestudio hemos recogido todos los pacientes que presentaron fracturas mandibulares en el HUCA entre los años 2009-2020, clasificados en dos grupos configurados por aquellos pacientes con una fractura espontánea que estaban a tratamiento con antirresortivos (hueso patológico) y aquellos pacientes con fractura espontánea que no recibían tratamiento antirresortivo (hueso no patológico). Las fracturas de origen traumático fueron descartadas. En cada uno de los dos grupos de estudio, se investigó la presencia o ausencia de implantes dentales como *noxa* relacionable con la fractura.

Esquemáticamente los grupos de estudio fueron:

Grupo con tratamiento antirresortivo:

- Fracturas mandibulares con implantes osteointegrados (sometidos a carga) en pacientes con osteonecrosis química.
- Fracturas mandibulares sin implantes osteointegrados en pacientes con osteonecrosis química.

Grupo sin tratamiento antirresortivo:

- Fracturas mandibulares con implantes osteointegrados sin osteonecrosis química.
- Fracturas mandibulares sin implantes osteointegrados ni osteonecrosis química.

5.3.1. Fracturas mandibulares con implantes osteointegrados (sometidos a carga) y osteonecrosis química

El total de pacientes incluidos en este grupo fue de 4 con una edad media de 69,7 años sin predominancia de sexo.

No existe una enfermedad predominante por la cual los médicos prescriptores indicaron el tratamiento antirresortivo (osteoporosis, mieloma múltiple, artritis reumatoide y espondilitis; 25% cada una). El alendronato vía oral fue el medicamento más frecuentemente usado (75% de los casos; uno de ellos asociado al denosumab), seguido del ácido zoledrónico intravenoso (25%). La duración media del tratamiento

antirresortivo fue de 67,5 meses. 3 de los 4 pacientes recibieron corticoterapia de forma concomitante.

En tres de los pacientes del grupo la fractura se ubicó en el cuerpo mandibular (en un paciente en el lado derecho y en dos en el cuerpo mandibular izquierdo). El otro paciente incluido en este grupo desarrolló la fractura en el ángulo mandibular izquierdo. El estadio más frecuente en el que se encontraban los pacientes cuando se diagnosticó su osteonecrosis fue el estadio III (75%). El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de la osteonecrosis y el desarrollo de la fractura fue de 84 meses.

Los estudios de imagen utilizados para el diagnóstico de la patología fueron en el 100% de los casos la ortopantomografía y la tomografía computarizada.

El tratamiento de la patología fue muy heterogéneo, aunque en todos ellos precisó cirugía y la distribución de frecuencias se presenta en la siguiente tabla 5.16

	Frec.	%
Placa de osteosíntesis	1	25.0
Secuestrectomía + colgajo libre	1	25.0
Secuestrectomía + mandibulectomía segmentaria	1	25.0
Secuestrectomía + placa de reconstrucción	1	25.0
Total	4	100.0

Tabla 5.16. Tratamiento quirúrgico realizado por paciente.

La evolución de los 4 casos registrados fue favorable dos enfermos y desfavorable en otros dos, uno de los cuales fue éxitus a los 5 meses del tratamiento.

5.3.2. Fracturas mandibulares sin implantes osteointegrados con osteonecrosis química

En este bloque también se registraron un total de 4 casos, con una edad media de 69,25 años y una predominancia absoluta del sexo masculino (100% de los pacientes).

El tratamiento antirresortivo fue indicado en el 75% de ellos por presentar un mieloma múltiple y en el 25% restante fue indicado por la presencia de un tumor sólido (cáncer de próstata). Todos ellos recibieron exclusivamente ácido zoledrónico intravenoso, con

una media de tiempo de tratamiento hasta la fractura de 21 meses. El 100% de los enfermos recibieron corticoterapia concomitante.

El desencadenante de la osteonecrosis y por consiguiente de la fractura fue en un 75% de los casos una exodoncia y en el 25% restante la causa fue desconocida. El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de la osteonecrosis y el desarrollo de la fractura fue de 18 meses.

La localización de la fractura ocurrió predominantemente en el ángulo mandibular izquierdo en el 75% de los casos seguido del cuerpo mandibular derecho en el 25% restante. El estadio en el momento del diagnóstico fue en 3 pacientes el estadio II y en 1 paciente el estadio III.

Al igual que en el grupo previo todos los pacientes fueron diagnosticados mediante las mismas pruebas de imagen (ortopantomografía y tomografía computarizada).

En cuanto al tratamiento también fue heterogéneo, uno de ellos médico conservador y los 3 restantes quirúrgicos (Tabla 5.17)

	Frec.	%
Colgajo microvascularizado de peroné	1	25.0
Injerto microvascularizado de escápula	1	25.0
Mandibulectomía segmentaria izquierda	1	25.0
No tratamiento quirúrgico	1	25.0
Total	4	100.0

Tabla 5.17. Tratamiento quirúrgico realizado por paciente.

La evolución fue favorable en el 75% de los pacientes.

5.3.3. Fracturas mandibulares con implantes osteointegrados sin osteonecrosis química

En este grupo solo se recogió un único paciente de sexo masculino y 72 años.

El desencadenante de la fractura mandibular fue la propia cirugía de retirada de un implante previamente osteointegrado. Esta fractura se localizó en el cuerpo mandibular derecho.

Se emplearon la ortopantomografía y la tomografía computarizada para alcanzar el diagnóstico.

El tratamiento fue quirúrgico mediante el empleo de una placa de reconstrucción y un injerto de mentón. El paciente evolucionó desfavorablemente por infección local que provocó su reingreso hospitalario.

5.3.4. Fracturas mandibulares sin implantes osteointegrados ni osteonecrosis química

En grupo se incluyeron 2 pacientes de edad media 76 años y ambos de sexo masculino. El desencadenante de la fractura, en ambos pacientes, fue la exodoncia de un tercer molar incluido y como era de esperar la localización de la fractura fue el ángulo mandibular derecho en un caso e izquierdo en el otro.

El diagnóstico se logró mediante el estudio de ortopantomografía y tomografía computarizada como en los grupos previos.

Uno de ellos fue tratado de forma quirúrgica mediante la colocación de una placa de reconstrucción y el otro fue tratado de forma conservadora. Ambos evolucionaron favorablemente con el tratamiento instaurado.

5.3.5. Comparativa entre los grupos

Se realizó un análisis comparativo de los dos subgrupos (paciente con o sin tratamiento antirresortivo).

En el análisis del primer subgrupo se observaron diferencias estadísticamente significativas únicamente entre el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la osteonecrosis y la aparición de la fractura mandibular ($p = 0,028$).

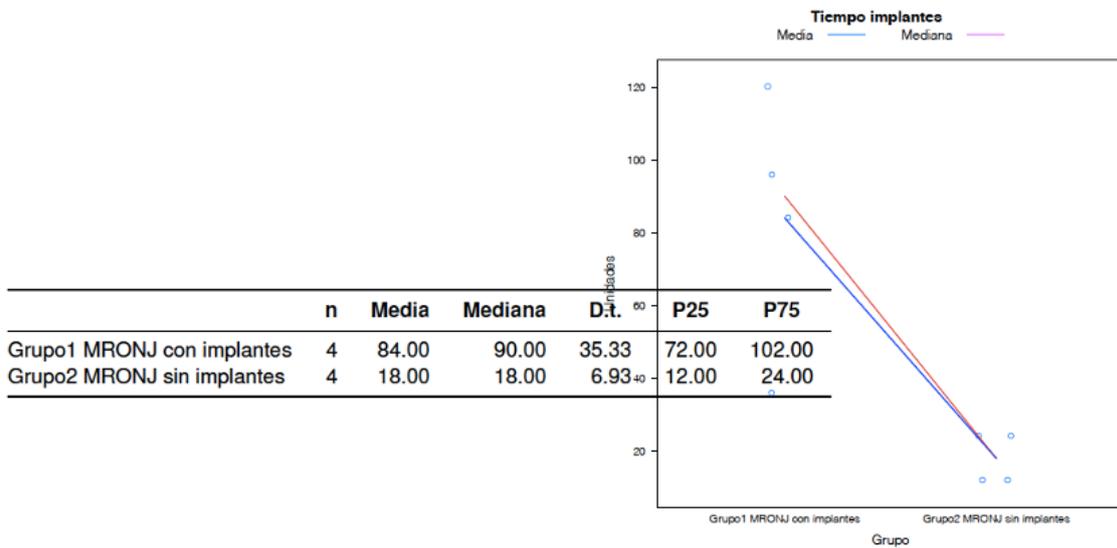


Tabla 5.18 y Gráfica 5.8. el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la osteonecrosis y la aparición de la fractura mandibular por grupos.

En el segundo subgrupo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable probablemente por el reducido tamaño de la muestra.

6.DISCUSIÓN

6.1. SUBESTUDIO I: OSTEONECROSIS DESENCADENADAS POR EL IMPLANTE CARGADO FRENTE A LAS OSTEONECROSIS DESARROLLADAS POR LA COLOCACIÓN DEL IMPLANTE

Se han publicado diversas revisiones sistémicas y metaanálisis para dar respuesta a un interrogante: Bisfosfonatos e implantes dentales ¿son incompatibles?

Los resultados de estos trabajos no son concluyentes. El efecto real de los BP sobre la osteointegración y la supervivencia de los implantes dentales aún no está bien establecido. En general, la opinión actual es que se debe evitar la colocación de implantes dentales en pacientes oncológicos que reciben terapias antirresortivas o antiangiogénicas intravenosas, mientras que el tratamiento con bisfosfonatos orales no se considera una contraindicación absoluta para la cirugía dentoalveolar^{21,22}.

Otra cuestión poco analizada en la literatura es: ¿Qué pasará con los pacientes a quienes se les colocan implantes dentales y meses o años después se les prescribe un antirresortivo?

Lazarovici et al¹⁹ plantearon por primera vez en la literatura la posibilidad de dos tipos de osteonecrosis asociadas con implantes dentales. Por un lado, las que denominan osteonecrosis vinculadas con la cirugía, que serían aquellas que se producen durante los primeros seis meses de la colocación del implante, y por otro, lo que denominaron osteonecrosis “espontánea” (producida por encima de los seis meses de la colocación del implante). En su serie sobre 27 pacientes, observaron que el 77,8% de los casos eran osteonecrosis espontáneas, con un tiempo de manifestación clínica tras la colocación del implante de 16,2 meses.

Profundizando sobre esta misma línea Kwon et al⁹³ acuñaron el término de “implant surgery-triggered Osteonecrosis” para definir aquellos casos en los que la osteonecrosis se presentaba antes de los seis primeros meses tras la cirugía de colocación del implante. En su serie sobre 19 pacientes, el 58% de las osteonecrosis no guardaban relación con la cirugía y en tres casos se presentó en pacientes a quienes se les había colocado los implantes antes de comenzar a recibir el bisfosfonato.

La información documentada por otros autores presenta limitaciones. Al analizar una serie de 12 pacientes con MRONJ relacionada con implantes dentales, Jacobsen et al.¹¹³ informaron que solo un paciente desarrolló la enfermedad inmediatamente después de la inserción del implante (2 meses). Sin embargo, para los otros 11 pacientes (91,6%), no se detalló el tiempo concreto desde la inserción del implante hasta la aparición de la osteonecrosis.

Otros autores como Giovannacci et al.¹⁰⁷, analizaron quince pacientes con osteonecrosis ósea periimplantaria de un grupo de 250 pacientes (6%) afectados por MRONJ. Los 15 enfermos, se dividieron en 2 grupos: Grupo 1: 6 pacientes con MRONJ desarrollada entre 2 y 10 meses de la colocación del implante al que denominaron como MRONJ desencadenada por la cirugía y Grupo 2: 9 pacientes con MRONJ desarrollada entre 1 y 15 años) de la instauración del implante al que denominaron MRONJ desencadenada por el implante cargado.

En resumen, un problema relevante en la definición de "*Implant Presence-Triggered Osteonecrosis*" es poder establecer desde que momento una MRONJ relacionada con un implante, es ocasionada por la cirugía implantológica o por la propia presencia del mismo. Para la mayoría de los autores la MRONJ no está relacionada con el propio acto quirúrgico, cuando se produce, 6 meses después del mismo^{93,92} mientras que otros elevan este periodo hasta 12 meses tras la cirugía¹⁰⁷.

En nuestra serie todos los enfermos con *Implant Presence-Triggered Osteonecrosis* se presentaron en pacientes cuyos implantes habían sido cargados como mínimo un año antes de presentarse la complicación, lo que asegura su correcta inclusión dentro del grupo de estudio.

El presente estudio, pone en evidencia que, en la actualidad, la mayoría de los casos publicados de MRONJ relacionados con implantes no se desencadenan por la cirugía de la colocación de implantes, sino que evolucionaron de *novo* a partir de implantes previamente osteointegrados. Nuestro estudio recoge, 81 casos (incluyendo nuestra propia serie) de osteonecrosis de los maxilares cuando el implante está bajo carga

frente a 22 casos en los que la complicación derivó directamente del acto quirúrgico. Esta información es a menudo desconocida en la práctica clínica pese a su importancia para la prevención de las osteonecrosis químicas, dado el elevado número de pacientes con implantes y a tratamiento de su osteoporosis.

Aunque algunas series de casos previas incluyen datos descriptivos comparativos de ambos tipos de osteonecrosis ^{93,103,105-107}, en el presente trabajo de Tesis Doctoral, se analiza por primera vez las diferencias significativas que pudieran existir entre los pacientes con osteonecrosis por implantes desencadenada por la cirugía frente a la inducida por la carga, lo que nos ha permitido obtener una información desconocida de marcado interés clínico.

La primera observación original evidenciada en el presente estudio refleja que el tiempo medio de ingesta del medicamento en aquellos casos en los que la osteonecrosis se produjo tras la colocación del implante, es significativamente mayor que el observado en los enfermos en los que la complicación se produjo tras la carga del implante. Este resultado, aunque inesperado podría tener las siguientes justificaciones:

1. Se admite que, las osteonecrosis por la colocación del implante, tal y como sucede con las exodoncias, son mucho más infrecuentes cuando el tiempo de ingesta del bisfosfonato oral es corto. Por tanto, a mayor tiempo más riesgo de la que la cirugía desencadene una osteonecrosis.

2. Aquellas rehabilitaciones protéticas implanto-soportadas sometidas a carga de *larga data* conllevan una intensidad de remodelación ósea más elevada que la ya genuinamente alta del proceso alveolar de los maxilares. Por ello, sería razonable pensar que este tipo de rehabilitaciones protéticas, sufrieran un incremento en el depósito del bisfosfonato, que incrementaría el riesgo de exposición ósea por un puro factor mecánico con o sin sobreinfección peri-implantaria, con un menor tiempo de ingesta del medicamento.

No creemos que sea una casualidad que el tiempo medio de ingesta del medicamento en aquellos pacientes con osteonecrosis tras la colocación del implante en el presente estudio fuera de 4,5 años. Las recomendaciones de la AAOMS (2014)⁵⁶ ya detallan que a partir de los 4 años de ingesta de un bisfosfonato por vía oral el riesgo de osteonecrosis en los maxilares tras una cirugía dentoalveolar es alto.

Otra observación no publicada observada en la comparación entre los dos grupos de nuestra revisión demuestra que el diagnóstico de los pacientes cuya osteonecrosis se desencadenó por la carga del implante se produce en un estadio evolutivo más avanzado. La razón para ello puede entenderse por los retrasos inherentes a la confusión diagnóstica que se podría plantear entre los estadios iniciales de una osteonecrosis y las no inusuales peri-implantitis. Por demás a esta confusión diagnóstica se le añade la resistencia del paciente o del propio implantólogo para retirar unos implantes con años de integración y funcionalmente activos.

Desde un punto de vista clínico la interpretación de estas dos observaciones tiene un palmario interés: las osteonecrosis relacionadas con implantes cargados se presentan en enfermos con menor tiempo de ingesta del bisfosfonato (3,2 años, en nuestro estudio) y evolucionan de manera más grave. En aquellos pacientes a los que se les colocaron con éxito unos implantes dentales y posteriormente recibieron antirresortivos precisaran de un control exhaustivo en tiempo y forma de los mismos.

Al comparar en este subestudio las variables recogidas en la literatura sobre las osteonecrosis por implantes sometidos a carga con las observadas en la casuística de nuestro Centro, también pudimos obtener algunas observaciones originales.

En primer lugar y que nosotros sepamos, documentamos por primera vez tres casos de osteonecrosis transicional o secuencial relacionable con implantes cargados. Hasta el momento el 54% de este tipo de osteonecrosis se relacionaban con las exodoncias o se les atribuía un origen espontáneo. Las osteonecrosis transicionales se presentan en pacientes cuyo tratamiento antirresortivo no incluye un solo fármaco, al haber sido modificado con el tiempo de prescripción. En el momento actual es relativamente frecuente la suspensión de los bisfosfonatos en pacientes con largo tiempo de ingesta

de estos y su sustitución por denosumab. Para algunos autores, este tipo de osteonecrosis sería más común que las inducidas por el uso de un único antirresortivo y tendría una evolución más desfavorable^{114,115}.

El presente trabajo, muestra que el tiempo de carga de los implantes antes de presentarse la osteonecrosis puede ser largo (en la revisión de la literatura era de 37,7 meses y en nuestra serie de 77,4 meses). La explicación de esta observación tiene que ver con un grupo de pacientes hasta ahora poco considerados en los conceptos generales sobre osteonecrosis: aquellos enfermos que por una patología oncológica o metabólica empiezan a recibir un tratamiento antirresortivo años después de que fueran sometidos a una cirugía implantológica. Clínicamente este grupo de pacientes se constituye como un importante grupo de riesgo: el médico prescriptor desconoce que tiene colocados implantes dentales y el implantólogo que está tomando medicación antirresortiva.

Nuestra casuística define mejor, en nuestra opinión, la línea del futuro que acompañará a la enfermedad de base de los pacientes con este tipo de osteonecrosis: pacientes no oncológicos con largos tratamientos crónicos por enfermedades autoinmunes y osteoporosis, que debutan en estadio II para ir evolucionando a un estadio III por un retardo en el diagnóstico o en el tratamiento. Otra original observación derivada de la serie del HUCA fue la significativa diferencia de fracturas mandibulares observada (40%) frente a la detallada en las publicaciones previas (20%) sobre osteonecrosis desencadenadas por implantes cargados. Otto et al.¹⁰⁰, analizando 140 pacientes con MRONJ tratados desde 2003 hasta 2010, informaron de sólo cuatro fracturas patológicas de la mandíbula (2,9%). Esta importante diferencia podría explicarse por el modelo MRONJ asociado a los implantes dentales propuestos por Kwon et al.⁹³, quien describió tres tipos de patrones de destrucción ósea en los pacientes que sufren una osteonecrosis asociada a implantes dentales: tipo congelado (necrosis completa del hueso alrededor del implante), tipo osteolítico (osteólisis extensa alrededor del implante con o sin sequestro) y tipo de sequestro en bloque (sequestro del hueso con el implante manteniéndose en directo contacto con el sequestro). Estos patrones pueden existir simultáneamente según el grado de

destrucción ósea local y la gravedad de la infección. En las osteonecrosis del tipo de secuestro en bloque, se produciría una mayor debilidad en la resistencia mandibular de la zona afectada con un mayor riesgo de fractura.

La naturaleza retrospectiva y el bajo número de pacientes constituyen una importante limitación del presente trabajo, pese a lo cual se configura como un interesante estudio exploratorio sobre una cuestión que muy probablemente tenga mucha trascendencia en los próximos años.

6.2. SUBESTUDIO II: FRACTURAS MANDIBULARES

La primera descripción de fracturas mandibulares data del 1600 A.C. y aparece recogida en el papiro de Edwin Smith, en el que se explicita una pesimista consideración para la vida del paciente con este tipo de fractura^{116,117}:

“Si examinas a un hombre que tiene una fractura en la mandíbula, deberías poner tu mano sobre él.....y notarás la fractura crepitando bajo tus dedos..... Tu diagnóstico será: tiene una fractura en la mandíbula sobre una herida que, generará fiebre. Es una dolencia que no debe tratarse. La muerte vendrá, presumiblemente causada por una infección.”

Las fracturas patológicas de la mandíbula representan un pequeño porcentaje del total de fracturas mandibulares, y tal vez por eso no han sido sometidas a un análisis bibliográfico profundo. El primer problema para hacer frente a su estudio es puramente conceptual. ¿Qué es una fractura patológica de la mandíbula? Algunos autores caracterizan su origen de la siguiente manera: *“aquella que se produce por un traumatismo inadecuado o como mínimo que provoca una solución de continuidad a través de una lesión ósea patológica preexistente”*⁹⁶ Sin embargo, resulta evidente la dificultad de definir un trauma inadecuado o mínimo y, por ello otros autores

prefieren definir esta patología como “aquella fractura que ocurre por una lesión preexistente o en una parte enferma del hueso”¹¹⁸.

No obstante, las fracturas en una mandíbula atrófica o las fracturas iatrogénicas deben considerarse como fracturas patológicas, aunque no exista patología ósea, salvo la reabsorción ósea o la cirugía de extirpación de un tercer molar incluido⁹⁵.

Profundizando sobre estos conceptos, algunos autores diferencian entre “fracturas de mandíbula espontáneas patológicas” que se asocian a pacientes con osteorradionecrosis, osteomielitis y osteonecrosis químicas o ser causada por quistes, o tumores malignos o benignos y “las fracturas espontáneas no patológicas” que se presentarían en mandíbulas atróficas secundarias a la reabsorción tras la pérdida dentaria o en el contexto de cirugías para la exodoncia de los cordales, la toma de injertos óseos con fines implantológicos o la propia colocación de implantes. En definitiva, podríamos considerar dos grandes grupos de fracturas de mandíbula:

1. Fracturas secundarias a un traumatismo (agresión, caída accidental, accidente de circulación, deportivo y otros)
2. Fracturas espontáneas: Estas a su vez se subdividen en dos subtipos, las se producen sobre un hueso mandibular enfermo, y las que acontecen sobre un hueso mandibular histológicamente sano, pero morfológicamente alterado por su reabsorción o la presencia de dientes incluidos.

Las primeras serían mucho más frecuentes, y significativamente se presentarían habitualmente en varones, de menos de 40 años. Las segundas, objeto del presente estudio, son mucho menos conocidas.

Una inesperada observación en los resultados del subestudio I del presente trabajo doctoral fue el elevado porcentaje de fracturas mandibulares que obtuvimos en la casuística del HUCA en los pacientes con osteonecrosis relacionada con implantes sometidos a carga. Esta observación nos generó un novedoso interrogante: ¿Tienen los pacientes con una MRONJ un mayor número de fracturas cuando su desencadenante

es un implante? Los resultados de nuestro estudio objetivaron en números absolutos una igualdad de frecuencias del evento patológico entre los pacientes con MRONJ por implantes respecto a los pacientes con MRONJ sin implantes, pero en términos relativos esta propia igualdad numérica hace sospechar que las osteonecrosis por implantes cargados tienen un mayor riesgo de fractura que las osteonecrosis sin vinculación implantológica, habida cuenta de la superior prevalencia de estas últimas.

En el año 2008 Abu-Id et al⁹⁹, publicaron un estudio sobre la relación entre los bisfosfonatos y las osteonecrosis de los maxilares con un total de 78 pacientes con MRONJ, de los cuales solo 3 sufrieron fracturas mandibulares patológicas, es decir el 3,8% del total. En el año 2013 Otto et al¹⁰⁰ realizaron una revisión de la literatura sobre la MRONJ, incluyendo a su vez una casuística de los pacientes que atendieron en su servicio de cirugía maxilofacial entre los años 2003 y 2010, reportando un total de 140 casos de los cuales solo 4 (2,85% del total) desarrollaron una fractura mandibular.

Al objeto de profundizar sobre este interrogante realizamos una revisión sistemática de la literatura sobre la cuestión entre los años 2002-2019¹¹⁹. El total de pacientes en los estudios analizados fue de 391, de los cuales 62 presentaban fracturas mandibulares patológicas asociadas a una MRONJ. 47 se presentaban antes de la cirugía (75,8%) y 15 tras el tratamiento de la MRONJ establecida (24,1%). El 27,6% de las fracturas mandibulares prequirúrgicas y el 26,6% de las postquirúrgicas se produjeron en pacientes no oncológicos, que recibían el aminobisfosfonato por vía oral. Recogimos un porcentaje de resolución tras el tratamiento menor del 51%. En esta revisión focalizada el porcentaje de fracturas en pacientes con MRONJ observado (15,8%) fue claramente superior a las estimaciones previas de la literatura, pero notoriamente inferior al registrado en nuestra casuística sobre los pacientes con MRONJ por implantes cargados (40%).

Otra forma de investigar la cuestión del riesgo de fracturas de mandíbula en los pacientes con osteonecrosis relacionada con implantes sometidos a carga fue analizar su frecuencia en el contexto de las fracturas mandibulares patológicas.

Al respecto, Gerhards et al.⁹⁵ realizaron un estudio retrospectivo que incluyó a 30 fracturas patológicas de la mandíbula. El cincuenta por ciento de las mismas (15 pacientes), tenían una causa inflamatoria (osteomielitis-osteorradiación), seis se relacionaron con tumores benignos y quistes y cinco tenían un origen en un tumor maligno primario o secundario. Además, cuatro pacientes habían sufrido la fractura tras la exodoncia de un cordal. Independientemente de la etiología, la mayoría de las fracturas tenían su localización en el cuerpo de la mandíbula.

En 2013 Boffano et al.¹²⁰ divulgaron una revisión de los últimos 20 años sobre fracturas patológicas de la mandíbula, utilizando como elemento clasificatorio la causa determinante de las mismas. En su estudio 126 fracturas se relacionaron con la exodoncia de un tercer molar. La mayoría de ellas se produjeron después de la cirugía y solo el 26% se observaron intraoperatoriamente. En su estudio, 29 fracturas se relacionaron con la cirugía implantológica, preferentemente en mujeres con una edad media superior a las fracturas patológicas relacionadas con la exodoncia de los cordales.

Desde una perspectiva general la información sobre la etiología publicada en 1998 (Gerhards et al.)⁹⁵ coincide con la recogida en 2013 (Boffano et al.)¹²⁰ en relación con una mayor frecuencia de las fracturas espontáneas patológicas respecto a las no patológicas: 26 a 4 (Gerhards et al.)⁹⁵ y 188 a 155 (Boffano et al.)¹²⁰ casos respectivamente. Nuestra serie, coincide con esta información previa, en la medida en la que el número de casos con fracturas espontáneas no patológicas fue inferior (3 casos) al número de enfermos con fracturas patológicas (8 casos). Aun así, en nuestro estudio, a diferencia de otros trabajos, la causa mayoritaria de la fractura en los enfermos revisados fue la osteonecrosis química y no la osteonecrosis física, ni las fracturas asociadas a la cirugía de los terceros molares. En este sentido, el reciente estudio de Miniguttia et al.¹²¹ refiere en su serie retrospectiva de 15 pacientes mayores de 65 años que las osteonecrosis por medicamentos representarían el 40% de los enfermos con fracturas espontáneas. En sólo tres pacientes de su estudio la fractura patológica se relacionó etiológicamente con una osteorradiación.

La mayoría de las fracturas mandibulares publicitadas en la literatura ^{97,120} se presentan en pacientes oncológicos a tratamiento intravenoso con ácido Zoledrónico. Nuestra serie pone de manifiesto que la variable implante cargado puede asociarse con fracturas mandibulares en enfermos cuyo tratamiento antirresortivo se administró por vía oral y/o subcutánea. Tal vez por ello significativamente este grupo presentaba tiempos más prolongados entre la prescripción del medicamento y la aparición de la fractura.

Este subestudio presenta varias limitaciones. Las principales son dos, el reducido tamaño de la muestra analizada y el desconocimiento exacto del número de casos de osteonecrosis (no vinculadas con implantes) recogidos en nuestro centro en el periodo de estudio. Aunque estimados una media de 30 casos al año, la obligada rigurosidad a la que obliga la metodología científica nos impide confirmar la validez de la hipótesis planteada, a pesar de que su verosimilitud es más que muy posible.

En todo caso, hemos realizado un estudio exploratorio sobre la etiología de las fracturas mandibulares espontáneas que nos permitió reconocer la existencia de posibles cambios con el paso del tiempo, especialmente importantes en el grupo de las fracturas espontáneas patológicas, vinculadas con la ingesta de antirresortivos.

7.CONCLUSIONES

Subestudio I

1. La osteonecrosis de los maxilares desencadenadas por implantes dentales sometidos a carga funcional, se presentan habitualmente en mujeres con una media de edad de 68 años, pueden afectar a ambos maxilares, tiene un diagnóstico tardío (estadio III) y el tiempo medio entre la colocación del implante y el diagnóstico de osteonecrosis es de 35,7 meses.
2. Significativamente los pacientes con osteonecrosis desencadenadas por implantes dentales sometidos a carga presentan con relación a los enfermos con osteonecrosis provocada por la colocación del implante: un menor tiempo de ingesta del antirresortivo, un estadio evolutivo más avanzado y un mayor intervalo temporal entre la colocación del implante y el diagnóstico de la osteonecrosis.
3. Significativamente, los pacientes con osteonecrosis desencadenadas por implantes dentales sometidos a carga, recogidos en nuestro Hospital presentan con relación a los enfermos documentados en la literatura: un mayor porcentaje de fracturas mandibulares, un mayor tiempo entre la colocación de los implantes y el diagnóstico de la osteonecrosis, precisando de la retirada de un mayor número de fijaciones, pese a tener un menor estadio evolutivo al diagnóstico. Son pacientes no oncológicos, que reciben tratamiento con corticoides y alguno de ellos padeció una osteonecrosis transicional.

Subestudio II

1. Las fracturas de mandíbula en los pacientes con osteonecrosis de los maxilares desencadenadas por implantes dentales sometidos a carga funcional, no muestran predilección por el sexo, afectan a pacientes con una media de edad de 69,7 años, que recibieron el medicamento por vía oral, intravenosa o subcutánea, presentando una evolución desfavorable en el 50% de los casos.
2. Las fracturas de mandíbula en los pacientes con osteonecrosis de los maxilares sin relación con implantes dentales, muestran predilección por el sexo, afectan a pacientes con una media de edad de 69,2 años, que recibieron el medicamento exclusivamente por vía intravenosa, presentando una evolución desfavorable en el 25% de los casos, tras cirugías complejas.

3. Significativamente el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la osteonecrosis y la fractura mandibular fue mayor en el grupo de pacientes con implantes sometidos a carga funcional.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Martin T, Gooi JH, Sims NA. Molecular mechanisms in coupling of bone formation to resorption. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009;19:73-88.
2. Murshed M. Mechanism of Bone Mineralization. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;3:8.
3. Phan TCA, Xu J, Zheng MH. Interaction between osteoblast and osteoclast: impact in bone disease. *Histol Histopathol.* 2004;19:1325-1344.
4. Crockett JC, Mellis DJ, Scott DI, Helfrich MH. New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis. *Osteoporos Int.* 2011;22:1-20.
5. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:1015-1030.
6. Francis MD, Russell RG, Fleisch H. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science.* 1969;165:1264-1266.
7. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science.* 1969;165:1262-1264.
8. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANCE/RANKL, regulates osteoclast differentiation and function. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;256:449-455.
9. Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1117:209-257.
10. Smith R, Russell RG, Bishop M. Diphosphonates and Page's disease of bone. *Lancet.* 1971;1:945-947.
11. Prestwood KM, Pilbeam CC, Raisz LG. Treatment of osteoporosis. *Annu Rev Med.* 1995;46:249-256.
12. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des.* 2003;9:2643-2658.
13. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer.* 2000;88:2961-2978.
14. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone.* 2011;49:50-55.
15. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SL, Hahn FM, Poulter CD et al. 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.
16. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144:753-761.
17. Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MJ. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'(β , γ -dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1358-1367.
18. Frith JC, Mönkkönen J, Auriola S, Mönkkönen H, Rogers MJ. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2201-2210.
19. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115-1117.

20. 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.
21. Morote J, Planas J. Loss of bone mass in patients with prostate cancer subjected to androgenic deprivation. *Actas Urol Esp.* 2011;35:232-239.
22. Papapoulos SE. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Principles and efficacy. *Ann Med Interne.* 2000;151:504-510.
23. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1032-1045.
24. Lavigne SE, Gutenkunst LS, Williams KB. Effects of tartar-control dentifrice on tooth sensitivity: a pilot study. *J Dent Hyg.* 1997;71:105-111.
25. Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone.* 2011;49(1):2-19.
26. Polymeri AA, Kodovazenitis GJ, Polymeris AD, Komboli M. Bisphosphonates: Clinical Applications and Adverse Events in Dentistry. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13:289-299.
27. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J.* 2001;94:569-573.
28. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374:2096-2097.
29. Looker AC, Melton LJ, Harris TB, Borrud LG, Shepherd JA. Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005-2006 compared with NHANES III. *J Bone Miner Res.* 2010;25:64-71.
30. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A et al. Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population. *Med Clin.* 2001;116:86-88.
31. Kravets I. Paget's Disease of Bone: Diagnosis and Treatment. *Am J Med.* 2018;131:1298-1303.
32. Muschitz C, Feichtinger X, Haschka J, Kocijan R. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone: A clinical practice guideline. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167:18-24.
33. Mateos MV, Bladé J, Lahuerta JJ, San-Miguel J. Management of smoldering myeloma: Recommendations of the Spanish Myeloma Group. *Med Clin.* 2017;148:517-523.
34. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:11-20.
35. Mehrotra B. Bisphosphonates role in cancer therapies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:19-26.
36. Asonitis N, Angelousi A, Zafeiris C, Lambrou GI, Dontas I, Kassi E. Diagnosis, Pathophysiology and Management of Hypercalcemia in Malignancy: A Review of the Literature. *Horm Metab Res.* 2019;51:770-778.
37. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson A, Moffett AH et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821-831.
38. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid RI, Delmas P et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-765.
39. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin

- ligand. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:3540-3545.
40. 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(2):165-176.
41. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20:2275-2282.
42. Liu L. Antibody glycosylation and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *J Pharm Sci.* 2015;104:1866-1884.
43. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25:72-81.
44. Genant HK, Engelke K, Hanley DA, Brown JP, Omizo M, Bone HF et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone.* 2010;47:131-139.
45. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745-755.
46. 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. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism: The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases.* 2016;13:195-199.
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;49:416-430.
48. Liede A, Bach BA, Stryker S, Hernandez RK, Sobocki P, Bennett B et al. Regional variation and challenges in estimating the incidence of giant cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:1999-2007.
49. Lipplaa A, Dijkstra S, Gelderblom H. Challenges of denosumab in giant cell tumor of bone, and other giant cell-rich tumors of bone. *Curr Opin Oncol.* 2019;31:329-335.
50. Forsyth RG, De Boeck G, Baelde JJ, Taminiau A, Uyttendaele D, Roels H et al. CD33+ CD14- phenotype is characteristic of multinuclear osteoclast-like cells in giant cell tumor of bone. *J Bone Miner Res.* 2009;24:70-77.
51. López-Pousa A, Martín Broto J, Garrido T, Vázquez J. Giant cell tumour of bone: new treatments in development. *Clin Transl Oncol.* 2015;17:419-430.
52. Abu-Zaid A, Alaqailli SI, Ahmad SO, Bin Hazzaa I, Alharbi H. Preoperative Denosumab plus Surgery in the Management of Giant Cell Tumor of Bone: A Comprehensive Narrative Literature Review. *Gulf J Oncolog.* 2019;1(30):67-75.
53. Chawla S, Blay J-Y, Rutkowski P, Le Cesne A, Reichardt P, Gelderblom H et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:1719-1729.
54. Errani C, Tsukamoto S, Leone G, Righi A, Akahane M, Tanaka Y et al. Denosumab May Increase the Risk of Local Recurrence in Patients with Giant-Cell Tumor of Bone Treated with Curettage. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100:496-504.
55. Morizio P, Burkhart JJ, Ozawa S. Denosumab: A Unique Perspective on Adherence and Cost-effectiveness Compared With Oral Bisphosphonates in Osteoporosis Patients. *Ann Pharmacother.* 2018;52:1031-1041.

56. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:1938-1956.
57. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, 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 Investig.* 2010;14:271-284.
58. Allen MR, Kubek DJ, Burr DB, Ruggiero SL, Chu T-MG. Compromised osseous healing of dental extraction sites in zoledronic acid-treated dogs. *Osteoporos Int.* 2011;22:693-702.
59. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009;20:117-120.
60. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23:826-836.
61. Gotcher JE, Jee WS. The progress of the periodontal syndrome in the rice rat. I. Morphometric and autoradiographic studies. *J Periodont Res.* 1981;16:275-291.
62. Aguirre JI, Akhter MP, Kimmel DB, Pingel JE, Williams A, Jorgensen M et al. Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis. *J Bone Miner Res.* 2012;27:2130-2143.
63. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med.* 2006;35:155-160.
64. Hu K, Olsen BR. Vascular endothelial growth factor control mechanisms in skeletal growth and repair. *Dev Dyn.* 2017;246:227-234.
65. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;12:233-247.
66. Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127:429-438.
67. Peris P, Atkinson EJ, Gössl M, Kane TL, McCready LK, Lerman A et al. Effects of bisphosphonate treatment on circulating osteogenic endothelial progenitor cells in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:46-55.
68. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:1055-1061.
69. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker Met al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:1158-1161.
70. Rubegni P, Fimiani M. Images in clinical medicine. Bisphosphonate-associated contact stomatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:25.
71. 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;66:839-847.
72. Pabst AM, Ziebart T, Koch FP, Taylor KY, Al-Nawas B, Walter C. The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes in

- vitro study. *Clin Oral Investig*. 2012;16:87-93.
73. Bi Y, Gao Y, Ehrlichou D, Cao C, Kikuri T, Le A et al. Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Am J Pathol*. 2010;177:280-290.
74. Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW, Sedghizadeh PP. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8:40-48.
75. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol*. 2006;42:327-329.
76. Junquera L, Gallego L, Pelaz A. Multiple myeloma and bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible associated with dental implants. *Case Reports in Dentistry*. 2011;11:46.
77. 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;140:1259-1265.
78. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx R, Mehrotra B et al. 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.
79. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;127:117-135.
80. Zirk M, Buller J, Zöller JE, Heneweer C, Kübler N, Lentzen M-P. Volumetric analysis of MRONJ lesions by semiautomatic segmentation of CBCT images. *Oral Maxillofac Surg*. 2019;23:465-472.
81. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist*. 2008;13:911-920.
82. Ruggiero SL, Fantasia J, 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.
83. Javaid MK, Sami A, Lems W, Mitchell P, Thomas T, Singer A et al. A patient-level key performance indicator set to measure the effectiveness of fracture liaison services and guide quality improvement: a position paper of the IOF Capture the Fracture Working Group, National Osteoporosis Foundation and Fragility Fracture Network. *Osteoporos Int*. 2020;31:1193-1204.
84. Yedavally-Yellayi S, Ho AM, Patalinghug EM. Update on Osteoporosis. *Prim Care*. 2019;46:175-190.
85. Anthamatten A, Parish A. Clinical Update on Osteoporosis. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64:265-275.
86. 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;22:84-87.
87. 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 Invest Clin Dent*. 2010;1:90-95.
88. Escobedo M, García-Consuegra L, Junquera S, Olay S, Ascani G, Junquera L. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A survey of knowledge, attitudes, and practices among dentists in the principality of Asturias (Spain). *J Stomatol Oral*

Maxillofac Surg. 2018;119:395-400.

89.Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27:5356-5362.

90.Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012;23:1341-1347.

91.López-Cedrún JL, Sanromán JF, García A, Peñarrocha M, Feijoo JF, Limeres J et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51:874-879.

92.Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:790-796.

93.Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25:632-640.

94.Escobedo MF, Cobo JL, Junquera S, Milla J, Olay S, Junquera LM. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020;121:40-48.

95.Gerhards F, Kuffner HD, Wagner W. Pathological fractures of the mandible. A review of the etiology and treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998;27:186-190.

96.Coletti D, Ord RA. Treatment rationale for pathological fractures of the mandible: a series of 44 fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37:215-222.

97.Algahtani M, Alqudah M, Alshehri S, Binahmed A, Sándor GKB. Pathologic fracture of the mandible caused by metastatic follicular thyroid carcinoma. *J Can Dent Assoc.* 2009;75:457-460.

98.Wongchuensoontorn C, Liebehenschel N, Wagner K, Fakler O, Gutwald R, Schmelzeisen R et al. Pathological fractures in patients caused by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:1311-1316.

99.Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y et al. "Bisphossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008;36:95-103.

100.Otto S, Pautke C, Hafner S, Hesse R, Reichardt LF, Mast G et al. Pathologic fractures in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-review of the literature and review of our own cases. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr.* 2013;6:147-154.

101.Pjetursson BE, Thoma D, Jung R, Zwahlen M, Zembic A. A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res.* 2012;236:22-38.

102.Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1.

103.Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:337-343.

104.Tam Y, Kar K, Nowzari H, Cha H-S, Ahn KM. Osteonecrosis of the Jaw after Implant Surgery in Patients Treated with Bisphosphonates – A Presentation of Six Consecutive Cases. *Clinical Implant Dentistry and Related Research.* 2014;16:751-761.

105. Junquera L, Pelaz A, Gallego L, García-Consuegra L, Costilla S. Bisphosphonate-related osteonecrosis associated with dental implants: a microcomputed tomography study. *Implant Dent.* 2014;23:258-263.
106. Troeltzsch M, Cagna D, Stähler P, Probst F, Kaeppler G, Troeltzsch M et al. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44:1945-1951.
107. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, Mortellaro C, Lucchina AG, Bonanini M et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *J Craniofac Surg.* 2016;27:697-701.
108. Storelli S, Palandrani G, Dondi C, Tagliatesta L, Rossi A. Severe Case of Osteonecrosis Following Implant Placement in a Patient in Therapy with Bisphosphonates: A Case Report. *J Oral Implantol.* 2019;45:139-144.
109. Gil IG, Ponte BM, Mateo ST, García JJ. Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw With Plasma Rich in Growth Factors After Dental Implant Surgery: A Case Report. *J Oral Implantol.* 2019;45:289-296.
110. Sverzut CE, Sverzut AT, de Matos FP, Kato RB, Trivellato AE, de Oliveira PT. Mandibular bisphosphonate-related osteonecrosis after dental implant rehabilitation: a case report. *Implant Dent.* 2012;21:449-453.
111. Kim JY, Park JH, Jung HD, Jung YS. Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around the Dental Implant with a Once-Weekly Teriparatide: A Case Report and Literature Review. *J Oral Implantol.* 2019;45:403-407.
112. Nisi M, Izzetti R, Gennai S, Bellini P, Graziani F, Gabriele M. Surgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Patients Related to Dental Implants. *J Craniofac Surg.* 2020;31:1037-1041.
113. Jacobsen C, Metzler P, Rössle M, Obwegeser J, Zemann W, Grätz KW. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin Oral Investig.* 2013;17:167-175. doi:10.1007/s00784-012-0708-2
114. Srivastava A, Noguera Gonzalez GM, Geng Y, Won AM, Cabanillas ME, Naing A et al. Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2021;29:2305-2317.
115. Voss PJ, Steybe D, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Munzenmayer C, Fuellgraf H et al. Osteonecrosis of the jaw in patients transitioning from bisphosphonates to denosumab treatment for osteoporosis. *Odontology.* 2018;106:469-480.
116. Siegert R, Weerda H. Immobilization of fractures of the facial skeleton: past and present. *Facial Plast Surg.* 1990;7:137-151.
117. Mukerji R, Mukerji G, McGurk M. Mandibular fractures: Historical perspective. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006;44:222-228.
118. Ezsiás A, Sugar AW. Pathological fractures of the mandible: a diagnostic and treatment dilemma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994;32:303-306.
119. Mendez Fernandez M. Fracturas patológicas mandibulares desencadenadas por osteonecrosis de los maxilares relacionadas con medicamentos: Revisión sistemática de la literatura. Trabajo de Fin de grado de odontología. Universidad de Oviedo. 24 de julio de 2019.
120. Boffano P, Rocchia F, Gallesio C, Berrone S. Pathological mandibular fractures: a review of the literature of the last two decades. *Dent Traumatol.* 2013;29:185-196.
121. Minigutti MO, Ramos EA, Caruso D, Muiñoa JM, Antonellia LB, Diamantea M. Fracturas patológicas de mandíbula en pacientes adultos mayores: presentación de una serie de 15 casos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial.* 2019;41:183-188.

9. ANEXOS

9.1 Comunicaciones en Congresos

1. Comunicación tipo poster IX Congreso de EFP (Federación Europea de Periodoncia - EUROPERIO 9), "*Medication related osteonecrosis of the jaw around dental implants: implant surgery vs presence-triggered osteonecrosis*" 20-23/06/ 2018 Amsterdam (Holanda). (Internacional).
2. Comunicación tipo poster XVI Congreso de la SECIB (Sociedad española de Cirugía Bucal), "*Fracturas mandibulares en pacientes con osteonecrosis de los maxilares relacionadas con medicamentos desencadenadas por implantes sometidos a carga funcional*", 17-15 /11/ 2018 Palma de Mallorca (España). (Nacional)
3. Comunicación tipo poster XVI Congreso de la SEMO (Sociedad Española de Medicina Oral), "*Fracturas patológicas de la mandíbula. revisión sistemática de la literatura*", 18-19 /06/ 2020 Murcia (España). (Nacional)

9.2 Publicaciones científicas en revistas indexadas

Título: Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implante presence-triggered osteonecrosis: Cases series and literature review

J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2020;121(1):40-48. DOI: 10.1016/j.jormas.2019.04.012

Abstract

Purpose: The aim of this study was to review the characteristics of 'implant presence-triggered osteonecrosis' (IPTO) in the literature and identify possible differences between IPTOs and 'implant surgery-triggered osteonecrosis' (ISTO).

Materials and methods: Reviews using PubMed and the Cochrane Database of Systematic Reviews were performed from 2009-2018; the focus was on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and dental implants. In addition, the hospital records of all patients presented in our department with IPTO were retrospectively reviewed. In both studies, the following data were collected: the number of patients with ISTO or IPTO, age, gender, location, stage of MRONJ, number of implants involved in MRONJ, the elapsed time between the placement of the implants and the development of MRONJ, applied treatment and the presence of mandibular fractures and progress.

Results: The literature review provided 111 articles. Nine of the articles were selected for bibliographic review. The number of osteonecrosis cases was significantly higher in the IPTO group (74 cases) compared with the ISTO group (27 cases). The duration of the anti-resorptive treatment (oral and intravenous) was also longer in the IPTO group. In our centre, seven patients with IPTO were chosen; however, no patients with ISTO were selected. The significant differences between the patients in our series and the information collected in the literature for the IPTO group were the time of ingestion of alendronate, the elapsed time from the

placement of the implants to the development of the MRONJ and the number of implants linked to the development of a complication.

Conclusions: The use of antiresorptives causes osteonecrosis in patients with implants that are subjected to functional loading, and this occurs at a higher frequency than what is observed after implant placement surgery.

Keywords: Dental implant; Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ); Osteonecrosis of the jaw (ONJ).

9.3 Capítulo de libro científico

Título del libro: XIX Lecciones en investigación sanitaria.

Título del capítulo: Fracturas patológicas mandibulares desencadenadas por osteonecrosis de los maxilares relacionadas con medicamentos.

Autores: Matías Ferrán Escobedo Martínez, Jose Milla Sitges, David de la Puente Ledo

ISBN:978-84-18487-37-8

9.4 Estudio estadístico

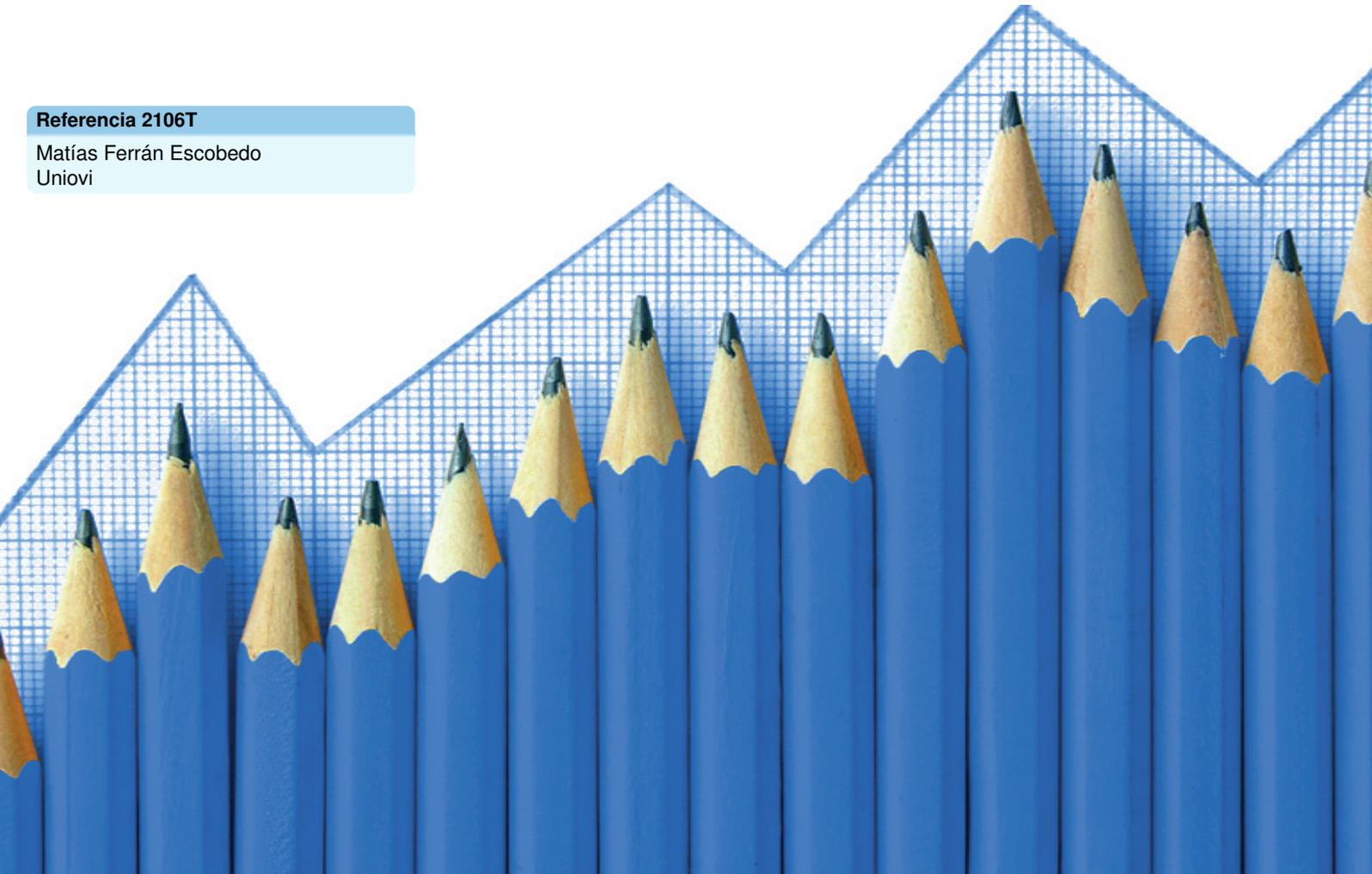


Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Unidad de Consultoría Estadística

Referencia 2106T

Matías Ferrán Escobedo
Uniovi



En toda publicación o comunicación de los resultados del presente trabajo ha de quedar patente el apoyo recibido por parte de la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo.

© Universidad de Oviedo
Unidad de Consultoría Estadística
<http://www.sct.uniovi.es>
Edificio Polivalente- Campus de Gijón
Tel. 985 182309 (interno 2309)
iglesiasctania@uniovi.es

Índice

1 Metodología	4
2 Descriptivo HUCA	4
2.1 <i>Sexo</i>	4
2.2 <i>Enfermedad</i>	4
2.3 <i>Enfermedad agrupada</i>	5
2.4 <i>Medicación</i>	5
2.5 <i>Corticoterapia</i>	6
2.6 <i>Localización</i>	6
2.7 <i>Estadio</i>	7
2.8 <i>Estudio radiológico</i>	7
2.9 <i>Eventos patológicos</i>	8
2.10 <i>Evolución</i>	8
2.11 <i>Cuantitativas</i>	8
2.12 <i>Enfermedad vs Medicación</i>	9
3 Descriptivo REVISIÓN	9
3.1 <i>Sexo</i>	9
3.2 <i>Enfermedad</i>	9
3.3 <i>Enfermedad agrupada</i>	10
3.4 <i>Medicación</i>	10
3.5 <i>Corticoterapia</i>	11
3.6 <i>Localización</i>	11
3.7 <i>Estadio</i>	12
3.8 <i>Estudio radiológico</i>	12
3.9 <i>Eventos patológicos</i>	13
3.10 <i>Evolución</i>	13
3.11 <i>Cuantitativas</i>	14
3.12 <i>Enfermedad vs Medicación</i>	14
4 Comparación entre grupos	15
4.1 <i>Relación entre Sexo y Grupo</i>	15
4.2 <i>Relación entre Enfermedad agrupada y Grupo</i>	15
4.3 <i>Relación entre Medicación y Grupo</i>	15
4.4 <i>Relación entre Corticoterapia y Grupo</i>	15
4.5 <i>Relación entre Localización y Grupo</i>	16
4.6 <i>Relación entre Estadio y Grupo</i>	16
4.7 <i>Relación entre Estudio radiológico y Grupo</i>	16
4.8 <i>Relación entre Eventos patológicos y Grupo</i>	16
4.9 <i>Relación entre Evolución y Grupo</i>	16
4.10 <i>Relación entre Edad y Grupo</i>	17
4.11 <i>Relación entre Duración medicacion y Grupo</i>	17
4.12 <i>Relación entre Implantes colocados y Grupo</i>	18
4.13 <i>Relación entre Tiempo implantes y Grupo</i>	18
4.14 <i>Relación entre Implantes explantados y Grupo</i>	18

1. Metodología

Se realizó un análisis descriptivo proporcionando distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para variables cualitativas, y medidas de posición y dispersión para las cuantitativas.

Para valorar las posibles diferencias de variables cuantitativas entre dos grupos se aplicaron el test t o test de Wilcoxon para muestras independientes, en función de la hipótesis de normalidad.

Las relaciones entre dos variables cualitativas se estudiaron con el test Chi Cuadrado o el test

de Fisher, en función de la verificación de la hipótesis de frecuencias esperadas.

El nivel de significación empleado fue 0.05.

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team), versión 3.6.3.

R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

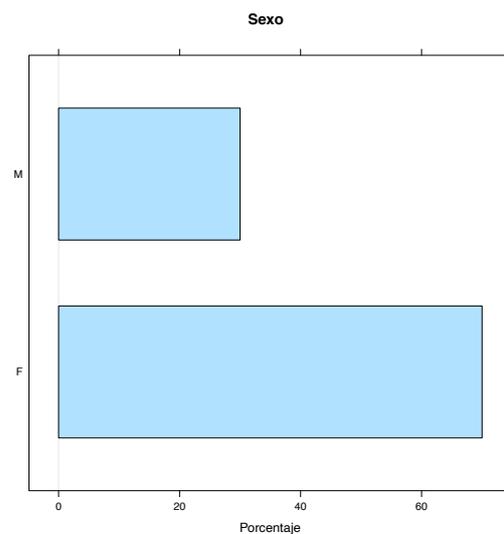


2. Descriptivo HUCA

2.1. Sexo

Respecto a la variable *Sexo*, se disponen de 10 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *F* (70%) y *M* (30%).

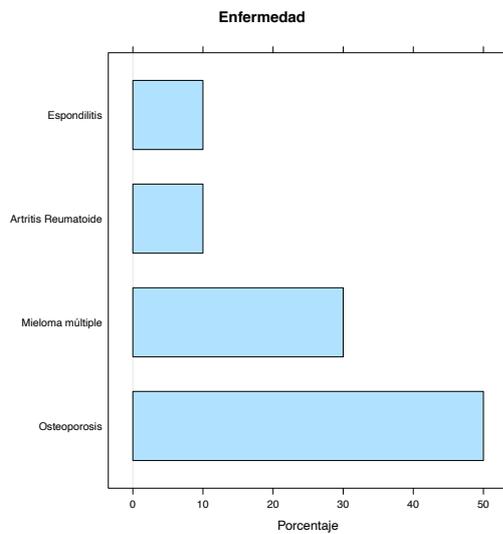
	Frec.	%
F	7	70.0
M	3	30.0
Total	10	100.0



2.2. Enfermedad

Respecto a la variable *Enfermedad*, se disponen de 10 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Osteoporosis* (50%), *Mieloma múltiple* (30%), *Artritis Reumatoide* (10%) y *Espondilitis* (10%).

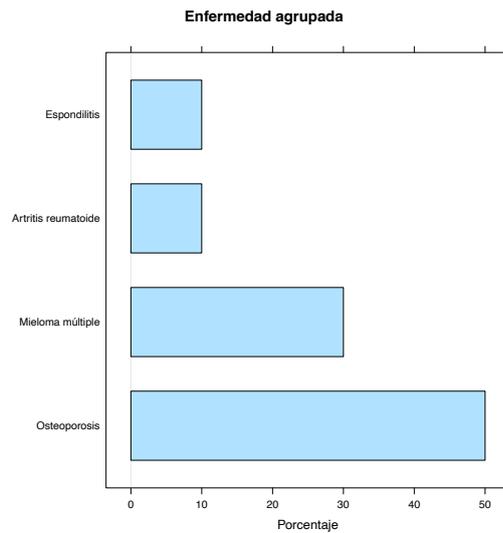
	Frec.	%
Artritis Reumatoide	1	10.0
Espondilitis	1	10.0
Mieloma múltiple	3	30.0
Osteoporosis	5	50.0
Total	10	100.0



2.3. Enfermedad agrupada

Respecto a la variable *Enfermedad agrupada*, se disponen de 10 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Osteoporosis* (50%), *Mieloma múltiple* (30%), *Artritis reumatoide* (10%) y *Espondilitis* (10%).

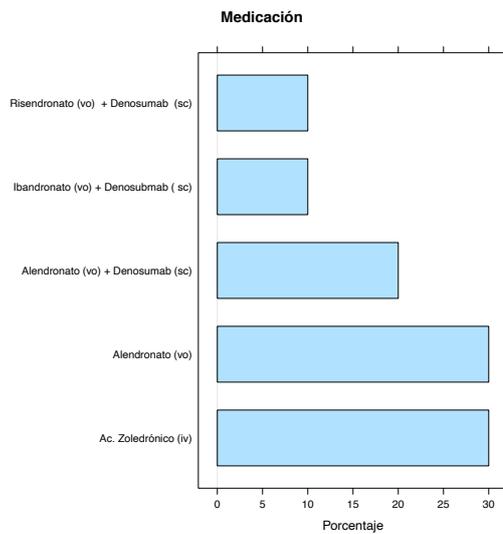
	Frec.	%
Artritis reumatoide	1	10.0
Espondilitis	1	10.0
Mieloma múltiple	3	30.0
Osteoporosis	5	50.0
Total	10	100.0



2.4. Medicación

Respecto a la variable *Medicación*, se disponen de 10 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Ac. Zoledrónico (iv)* (30%), *Alendronato (vo)* (30%), *Alendronato (vo) + Denosumab (sc)* (20%), *Ibandronato (vo) + Denosumab (sc)* (10%) y *Risendronato (vo) + Denosumab (sc)* (10%).

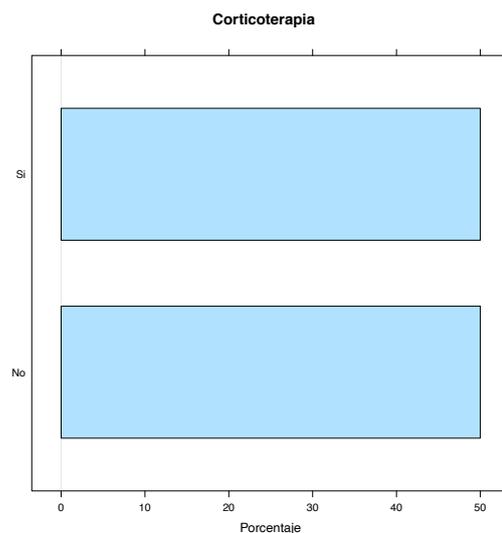
	Frec.	%
Ac. Zoledrónico (iv)	3	30.0
Alendronato (vo)	3	30.0
Alendronato (vo) + Denosumab (sc)	2	20.0
Ibandronato (vo) + Denosumab (sc)	1	10.0
Risendronato (vo) + Denosumab (sc)	1	10.0
Total	10	100.0



2.5. Corticoterapia

Respecto a la variable *Corticoterapia*, se disponen de 10 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *No* (50%) y *Si* (50%).

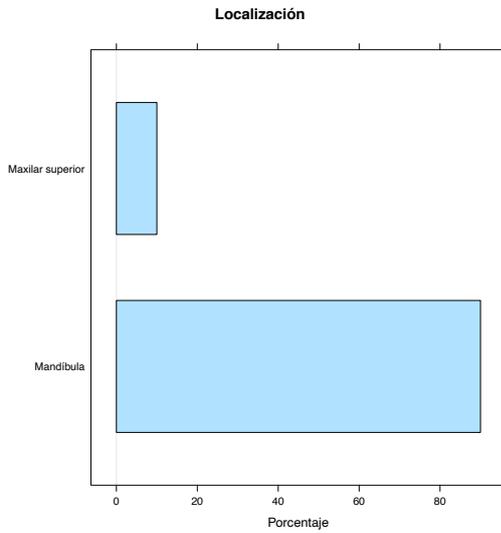
	Frec.	%
No	5	50.0
Si	5	50.0
Total	10	100.0



2.6. Localización

Respecto a la variable *Localización*, se disponen de 10 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Mandíbula* (90%) y *Maxilar superior* (10%).

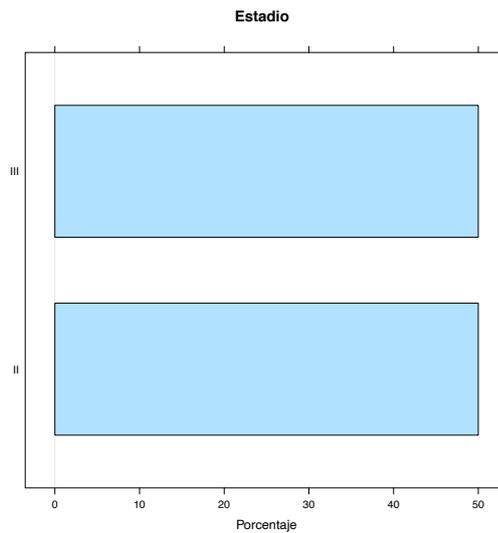
	Frec.	%
Mandíbula	9	90.0
Maxilar superior	1	10.0
Total	10	100.0



2.7. Estadio

Respecto a la variable *Estadio*, se disponen de 10 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *II* (50%) e *III* (50%).

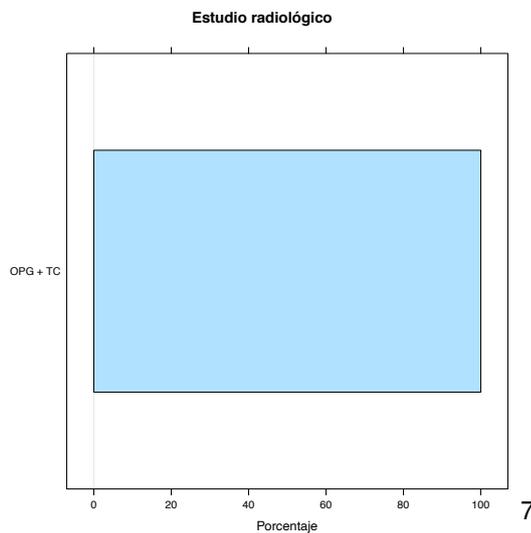
	Frec.	%
II	5	50.0
III	5	50.0
Total	10	100.0



2.8. Estudio radiológico

Respecto a la variable *Estudio radiológico*, se disponen de 10 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *OPG + TC* (100%).

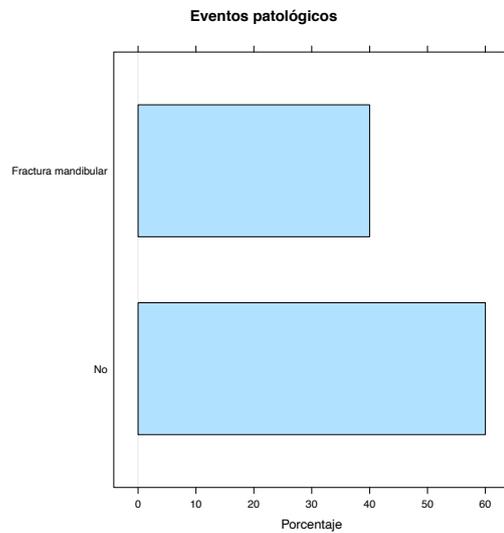
	Frec.	%
OPG + TC	10	100.0
Total	10	100.0



2.9. Eventos patológicos

Respecto a la variable *Eventos patológicos*, se disponen de 10 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *No* (60%) y *Fractura mandibular* (40%).

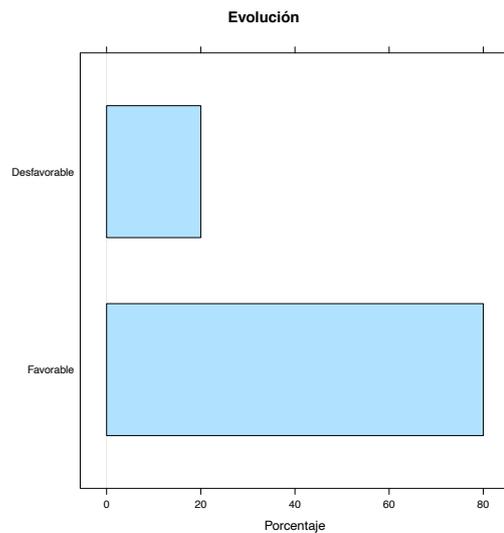
	Frec.	%
Fractura mandibular	4	40.0
No	6	60.0
Total	10	100.0



2.10. Evolución

Respecto a la variable *Evolución*, se disponen de 10 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Favorable* (80%) y *Desfavorable* (20%).

	Frec.	%
Desfavorable	2	20.0
Favorable	8	80.0
Total	10	100.0



2.11. Cuantitativas

A continuación se presentan los principales valores resumen para las variables medidas, todas ellas cuantitativas: número de datos disponibles, media, desviación típica, percentil 0 o valor mínimo,

percentil 25 o primer cuartil, percentil 50 o mediana, percentil 75 o tercer cuartil y percentil 100 o valor máximo.

	n	Media	D.tip.	Percentiles (%)				
				0	25	50	75	100
edad	10	72.00	9.79	58.00	64.25	74.50	78.00	85.00
duracion	10	52.30	23.99	13.00	39.00	57.00	69.00	84.00
implantescolocados	10	3.60	2.88	1.00	2.00	2.50	5.25	10.00
tiempo	10	77.46	44.34	21.60	49.00	68.50	96.00	168.00
implanteseplantados	10	2.10	0.88	1.00	1.25	2.00	3.00	3.00

2.12. Enfermedad vs Medicación

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Medicación* y *Enfermedad agrupada*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.117). Si queremos ver para cada enfermedad, que medicación se toma, nos fijaremos en el % por columna: entre los que tienen Artritis, el 100% toman Alendronato, entre los que tienen Espondilitis igual. Entre aquellos

con Mieloma múltiples, todos también Alendronato, y entre los que presentan Osteoporosis el 40% con Alendronato y Denosumab, y el 20% con Alendronato, otro 20 con Ibandronato y Denosumab, y otro 20 con Risedronato y Denosumab.

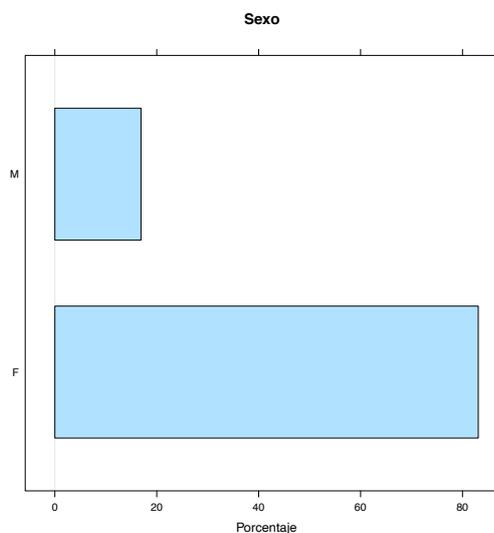
	Artritis reumatoide				Espondilitis				Mieloma múltiple				Osteoporosis			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Ac. Zoledrónico (iv)	0	0.00	0.00	-0.55	0	0.00	0.00	-0.55	3	100.00	100.00	2.214	0	0.00	0.00	-1.23
Alendronato (vo)	1	100.00	33.33	1.28	1	100.00	33.33	1.28	0	0.00	0.00	-0.949	1	20.00	33.33	-0.41
Alendronato (vo) + Denosumab (sc)	0	0.00	0.00	-0.45	0	0.00	0.00	-0.45	0	0.00	0.00	-0.775	2	40.00	100.00	1.00
Ibandronato (vo) + Denosumab (sc)	0	0.00	0.00	-0.32	0	0.00	0.00	-0.32	0	0.00	0.00	-0.548	1	20.00	100.00	0.71
Risedronato (vo) + Denosumab (sc)	0	0.00	0.00	-0.32	0	0.00	0.00	-0.32	0	0.00	0.00	-0.548	1	20.00	100.00	0.71

3. Descriptivo REVISIÓN

3.1. Sexo

Respecto a la variable *Sexo*, se disponen de 71 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *F* (83.1%) y *M* (16.9%).

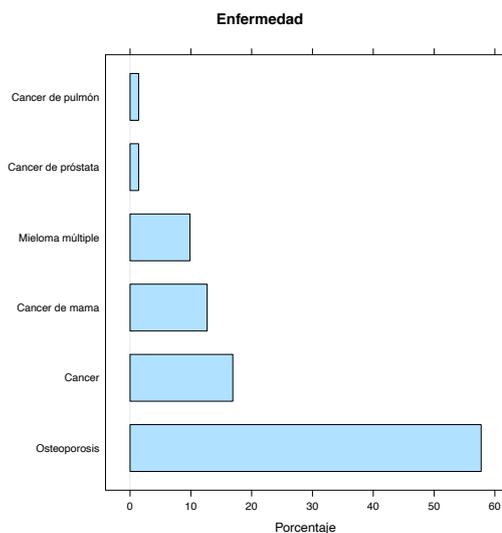
	Frec.	%
F	59	83.1
M	12	16.9
Total	71	100.0



3.2. Enfermedad

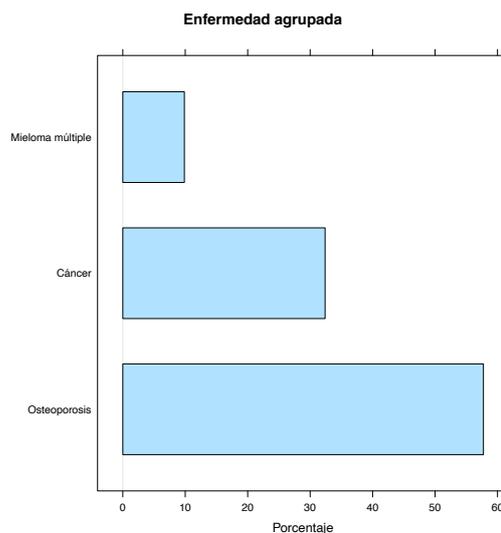
Respecto a la variable *Enfermedad*, se disponen de 71 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Osteoporosis* (57.75%), *Cancer* (16.9%), *Cancer de mama* (12.68%), *Mieloma múltiple* (9.86%), *Cancer de próstata* (1.41%) y *Cancer de pulmón* (1.41%).

	Frec.	%
Cancer	12	16.9
Cancer de mama	9	12.7
Cancer de próstata	1	1.4
Cancer de pulmón	1	1.4
Mieloma múltiple	7	9.9
Osteoporosis	41	57.7
Total	71	100.0



3.3. Enfermedad agrupada

Respecto a la variable *Enfermedad agrupada*, se disponen de 71 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Osteoporosis* (57.75%), *Cáncer* (32.39%) y *Mieloma múltiple* (9.86%).

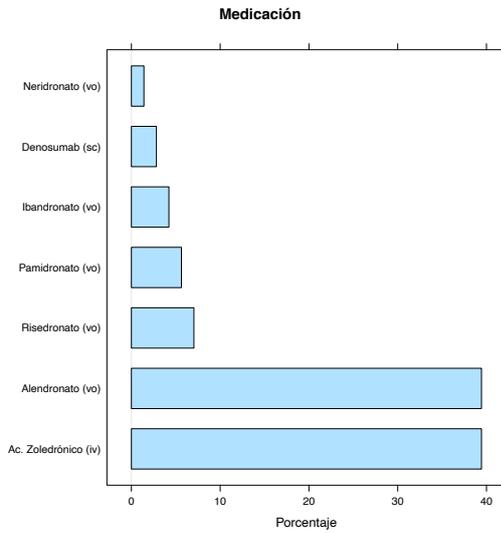


	Frec.	%
Cáncer	23	32.4
Mieloma múltiple	7	9.9
Osteoporosis	41	57.7
Total	71	100.0

3.4. Medicación

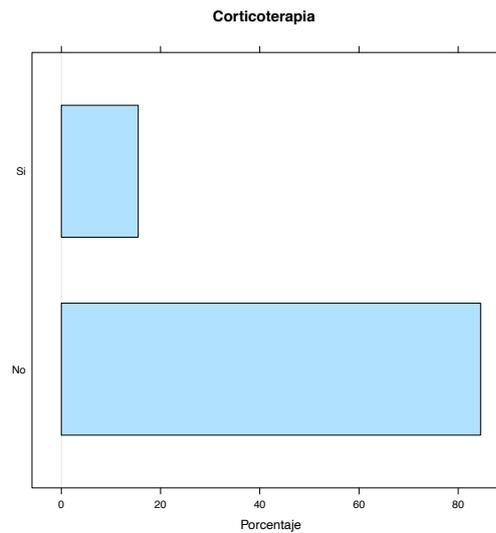
Respecto a la variable *Medicación*, se disponen de 71 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Ac. Zoledrónico (iv)* (39.44%), *Alendronato (vo)* (39.44%), *Risedronato (vo)* (7.04%), *Pamidronato (vo)* (5.63%), *Ibandronato (vo)* (4.23%), *Denosumab (sc)* (2.82%) y *Neridronato (vo)* (1.41%).

	Frec.	%
Ac. Zoledrónico (iv)	28	39.4
Alendronato (vo)	28	39.4
Denosumab (sc)	2	2.8
Ibandronato (vo)	3	4.2
Neridronato (vo)	1	1.4
Pamidronato (vo)	4	5.6
Risedronato (vo)	5	7.0
Total	71	100.0



3.5. Corticoterapia

Respecto a la variable *Corticoterapia*, se disponen de 71 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *No* (84.51 %) y *Si* (15.49 %).

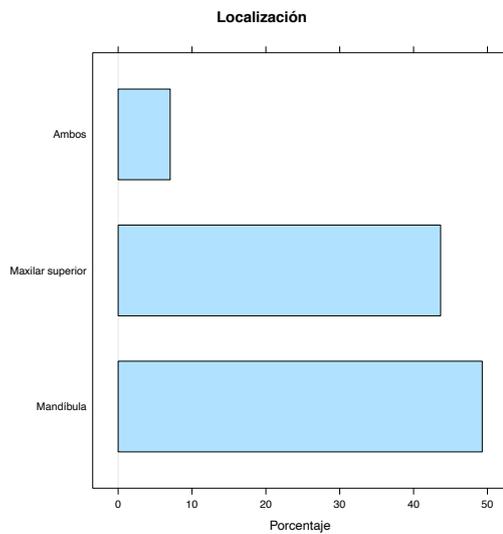


	Frec.	%
No	60	84.5
Si	11	15.5
Total	71	100.0

3.6. Localización

Respecto a la variable *Localización*, se disponen de 71 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Mandíbula* (49.3 %), *Maxilar superior* (43.66 %) y *Ambos* (7.04 %).

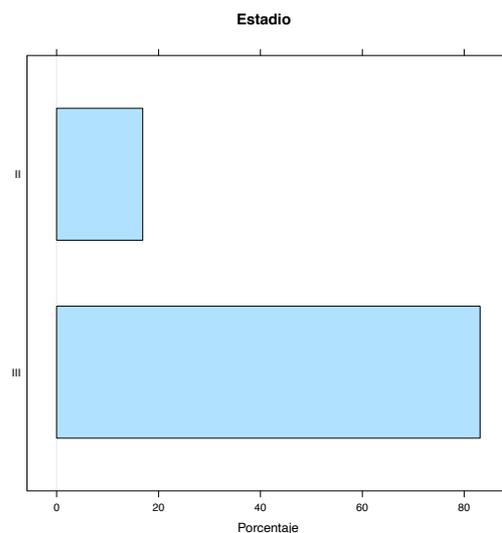
	Frec.	%
Ambos	5	7.0
Mandíbula	35	49.3
Maxilar superior	31	43.7
Total	71	100.0



3.7. Estadio

Respecto a la variable *Estadio*, se disponen de 71 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *III* (83.1 %) e *II* (16.9 %).

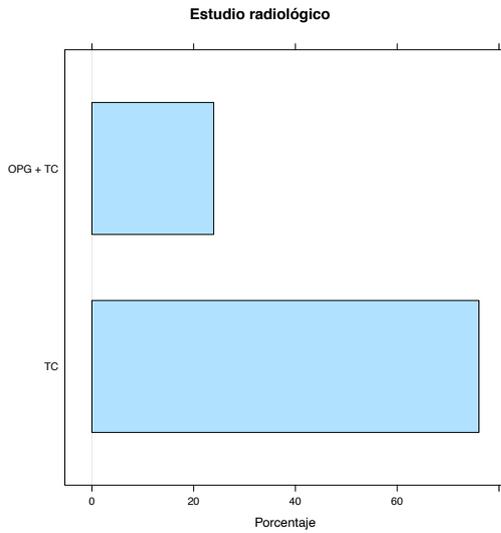
	Frec.	%
II	12	16.9
III	59	83.1
Total	71	100.0



3.8. Estudio radiológico

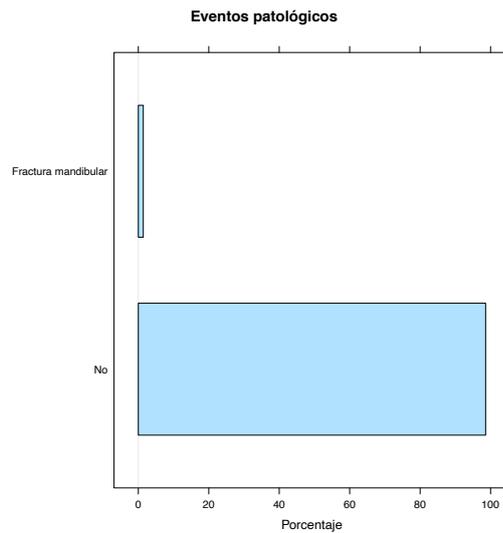
Respecto a la variable *Estudio radiológico*, se disponen de 71 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *TC* (76.06 %) y *OPG + TC* (23.94 %).

	Frec.	%
OPG + TC	17	23.9
TC	54	76.1
Total	71	100.0



3.9. *Eventos patológicos*

Respecto a la variable *Eventos patológicos*, se disponen de 71 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *No* (98.59%) y *Fractura mandibular* (1.41%).

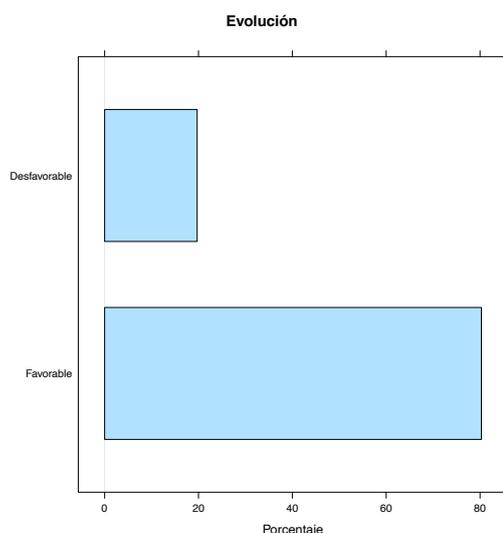


	Frec.	%
Fractura mandibular	1	1.4
No	70	98.6
Total	71	100.0

3.10. *Evolución*

Respecto a la variable *Evolución*, se disponen de 71 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Favorable* (80.28%) y *Desfavorable* (19.72%).

	Frec.	%
Desfavorable	14	19.7
Favorable	57	80.3
Total	71	100.0



3.11. Cuantitativas

A continuación se presentan los principales valores resumen para las variables medidas, todas ellas cuantitativas: número de datos disponibles, media, desviación típica, percentil 0 o valor mí-

nimo, percentil 25 o primer cuartil, percentil 50 o mediana, percentil 75 o tercer cuartil y percentil 100 o valor máximo.

	n	Media	D.típ.	Percentiles (%)				
				0	25	50	75	100
edad	71	68.03	10.79	42.00	61.00	67.00	78.00	89.00
duracion	71	39.62	28.94	3.00	18.00	34.00	54.50	120.00
implantescolocados	71	2.80	2.77	1.00	1.00	2.00	3.00	20.00
tiempo	71	37.52	29.73	1.00	14.50	25.00	53.50	114.00
implanteseplantados	71	0.96	0.66	0.00	1.00	1.00	1.00	3.00

3.12. Enfermedad vs Medicación

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Medicación* y *Enfermedad agrupada*, obteniéndose que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor<0.001). Entre los pacientes con cáncer el 95.65% toman Ac. Zoledrónico, y un 4.35% Ibandronato. Entre los que tienen mieloma, la mayoría un 85.71 toman Ac Zoledrónico,

co, y un 14.29 Neridronato. Por último, los pacientes con osteoporosis toman en su mayoría, un 68.29%, Alendronato, seguido de un 12.20% con Risedronato y un 9.76 Pamidronato, hay 2 pacientes con Denosumab y otro scon con Ibandronato (4.88%).

	Cáncer				Mieloma múltiple				Osteoporosis			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Ac. Zoledrónico (iv)	22	95.65	78.57	4.293	6	85.71	21.43	1.95	0	0.00	0.00	-4.021
Alendronato (vo)	0	0.00	0.00	-3.012	0	0.00	0.00	-1.661	28	68.29	100.00	2.942
Denosumab (sc)	0	0.00	0.00	-0.805	0	0.00	0.00	-0.444	2	4.88	100.00	0.786
Ibandronato (vo)	1	4.35	33.33	0.029	0	0.00	0.00	-0.544	2	4.88	66.67	0.203
Neridronato (vo)	0	0.00	0.00	-0.569	1	14.29	100.00	2.871	0	0.00	0.00	-0.76
Pamidronato (vo)	0	0.00	0.00	-1.138	0	0.00	0.00	-0.628	4	9.76	100.00	1.112
Risedronato (vo)	0	0.00	0.00	-1.273	0	0.00	0.00	-0.702	5	12.20	100.00	1.243

4. Comparación entre grupos

4.1. Relación entre *Sexo* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Sexo* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.383).

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
F	7	70.00	10.61	-0.40	59	83.10	89.39	0.15
M	3	30.00	20.00	0.84	12	16.90	80.00	-0.32

4.2. Relación entre *Enfermedad agrupada* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Enfermedad agrupada* y *Grupo*, obteniéndose que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.001).

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Artritis reumatoide	1	10.00	100.00	2.495	0	0.00	0.00	-0.94
Cáncer	0	0.00	0.00	-1.685	23	32.39	100.00	0.63
Espondilitis	1	10.00	100.00	2.495	0	0.00	0.00	-0.94
Mieloma múltiple	3	30.00	30.00	1.589	7	9.86	70.00	-0.60
Osteoporosis	5	50.00	10.87	-0.285	41	57.75	89.13	0.11

4.3. Relación entre *Medicación* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Medicación* y *Grupo*, obteniéndose que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.014).

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Ac. Zoledrónico (iv)	3	30.00	9.68	-0.423	28	39.44	90.32	0.16
Alendronato (vo)	3	30.00	9.68	-0.423	28	39.44	90.32	0.16
Alendronato (vo) + Denosumab (sc)	2	20.00	100.00	3.528	0	0.00	0.00	-1.32
Denosumab (sc)	0	0.00	0.00	-0.497	2	2.82	100.00	0.19
Ibandronato (vo)	0	0.00	0.00	-0.609	3	4.23	100.00	0.23
Ibandronato (vo) + Denosumab (sc)	1	10.00	100.00	2.495	0	0.00	0.00	-0.94
Neridronato (vo)	0	0.00	0.00	-0.351	1	1.41	100.00	0.13
Pamidronato (vo)	0	0.00	0.00	-0.703	4	5.63	100.00	0.26
Risedronato (vo)	0	0.00	0.00	-0.786	5	7.04	100.00	0.29
Risedronato (vo) + Denosumab (sc)	1	10.00	100.00	2.495	0	0.00	0.00	-0.94

4.4. Relación entre *Corticoterapia* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Corticoterapia* y *Grupo*, obteniéndose que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.022).

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
No	5	50.00	7.69	-1.068	60	84.51	92.31	0.40
Sí	5	50.00	31.25	2.152	11	15.49	68.75	-0.81

4.5. Relación entre Localización y Grupo

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Localización* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.055).

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Ambos	0	0.00	0.00	-0.79	5	7.04	100.00	0.29
Mandíbula	9	90.00	20.45	1.53	35	49.30	79.55	-0.57
Maxilar superior	1	10.00	3.12	-1.49	31	43.66	96.88	0.56

4.6. Relación entre Estadio y Grupo

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Estadio* y *Grupo*, obteniéndose que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.03).

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
II	5	50.00	29.41	2.003	12	16.90	70.59	-0.75
III	5	50.00	7.81	-1.032	59	83.10	92.19	0.39

4.7. Relación entre Estudio radiológico y Grupo

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Estudio radiológico* y *Grupo*, obteniéndose que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor<0.001).

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
OPG + TC	10	100.00	37.04	3.651	17	23.94	62.96	-1.37
TC	0	0.00	0.00	-2.582	54	76.06	100.00	0.97

4.8. Relación entre Eventos patológicos y Grupo

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Eventos patológicos* y *Grupo*, obteniéndose que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.001).

	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Fractura mandibular	4	40.00	80.00	4.305	1	1.41	20.00	-1.62
No	6	60.00	7.89	-1.104	70	98.59	92.11	0.41

4.9. Relación entre Evolución y Grupo

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Evolución* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=1).

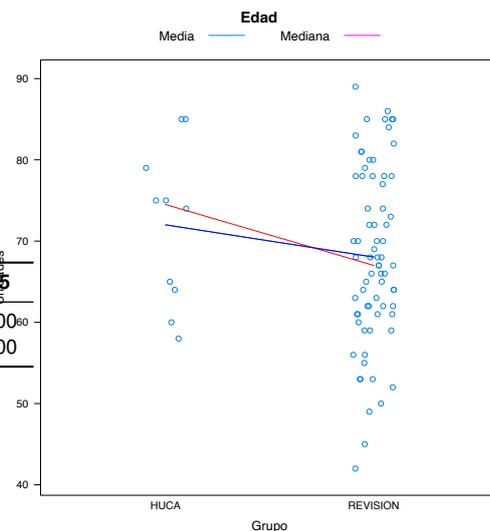
	HUCA				REVISION			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Desfavorable	2	20.00	12.50	0.02	14	19.72	87.50	-0.01
Favorable	8	80.00	12.31	-0.01	57	80.28	87.69	0.00

4.10. Relación entre *Edad* y *Grupo*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Edad* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
HUCA	10	72.00	74.50	9.79	64.25	78.00
REVISION	71	68.03	67.00	10.79	61.00	78.00

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *HUCA*, p-valor=0.377) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.806), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.274).



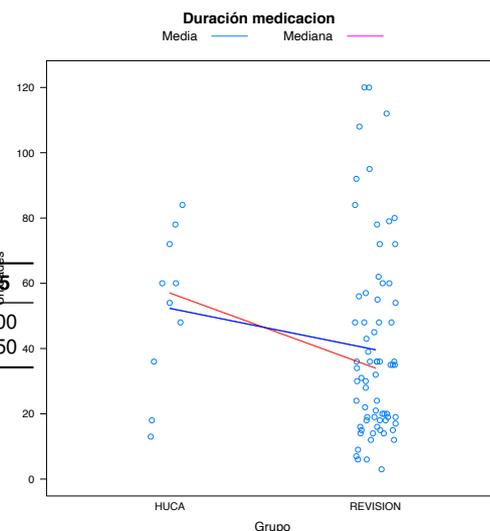
Valoración
Los grupos no presentan diferencias significativas

4.11. Relación entre *Duración medicación* y *Grupo*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Duración medicación* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
HUCA	10	52.30	57.00	23.99	39.00	69.00
REVISION	71	39.62	34.00	28.94	18.00	54.50

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *HUCA*, p-valor=0.59) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.564), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.19).



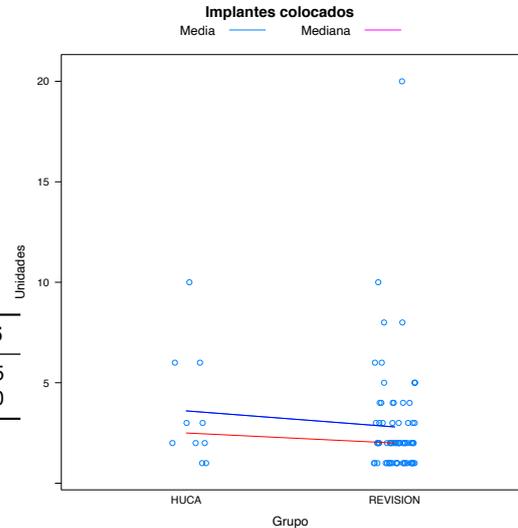
Valoración
Los grupos no presentan diferencias significativas

4.12. Relación entre *Implantes colocados* y *Grupo*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Implantes colocados* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
HUCA	10	3.60	2.50	2.88	2.00	5.25
REVISION	71	2.80	2.00	2.77	1.00	3.00

Considerando el suficiente tamaño de muestra y el resultado del test de normalidad (test de Shapiro-Wilk, *HUCA*, p-valor=0.028), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.29).



Valoración

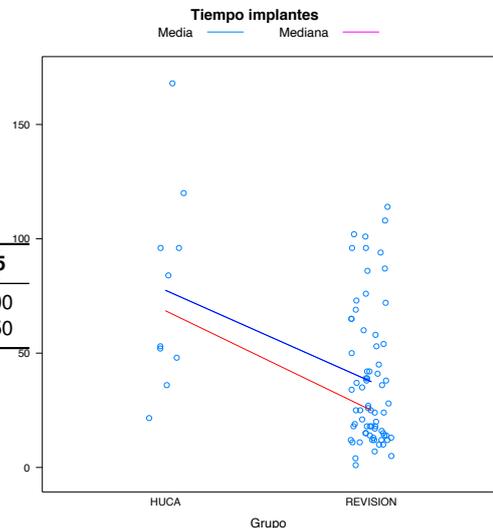
No se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

4.13. Relación entre *Tiempo implantes* y *Grupo*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Tiempo implantes* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
HUCA	10	77.46	68.50	44.34	49.00	96.00
REVISION	71	37.52	25.00	29.73	14.50	53.50

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *HUCA*, p-valor=0.491) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.061), se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor<0.001).



Valoración

Los grupos tienen comportamientos diferentes.

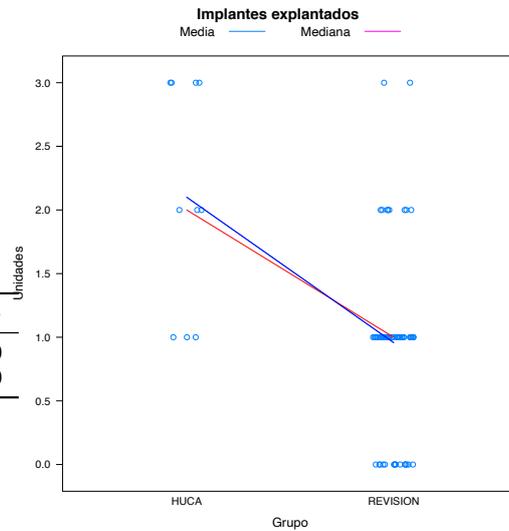
4.14. Relación entre *Implantes explantados* y *Grupo*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Implantes explantados* difiere

según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a con-

tinuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

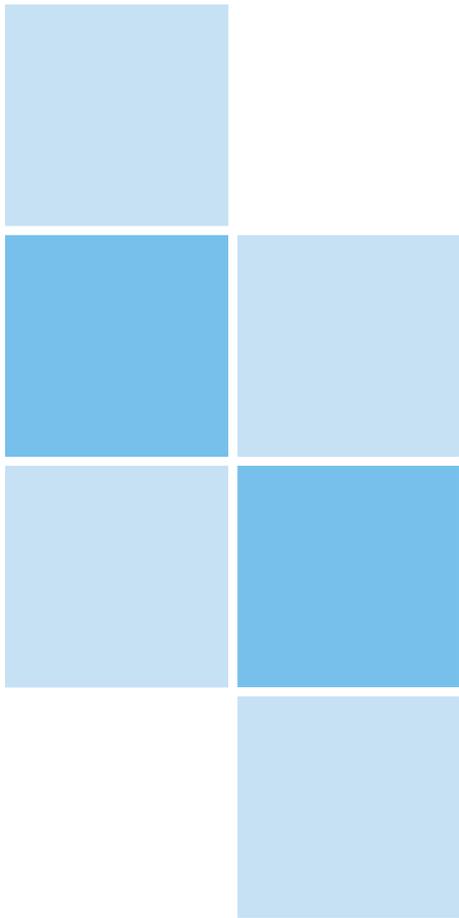
	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
HUCA	10	2.10	2.00	0.88	1.25	3.00
REVISION	71	0.96	1.00	0.66	1.00	1.00



Considerando el suficiente tamaño de muestra y el resultado del test de normalidad (test de Shapiro-Wilk, *HUCA*, p-valor=0.017), se obtiene que se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor<0.001).

Valoración

Se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

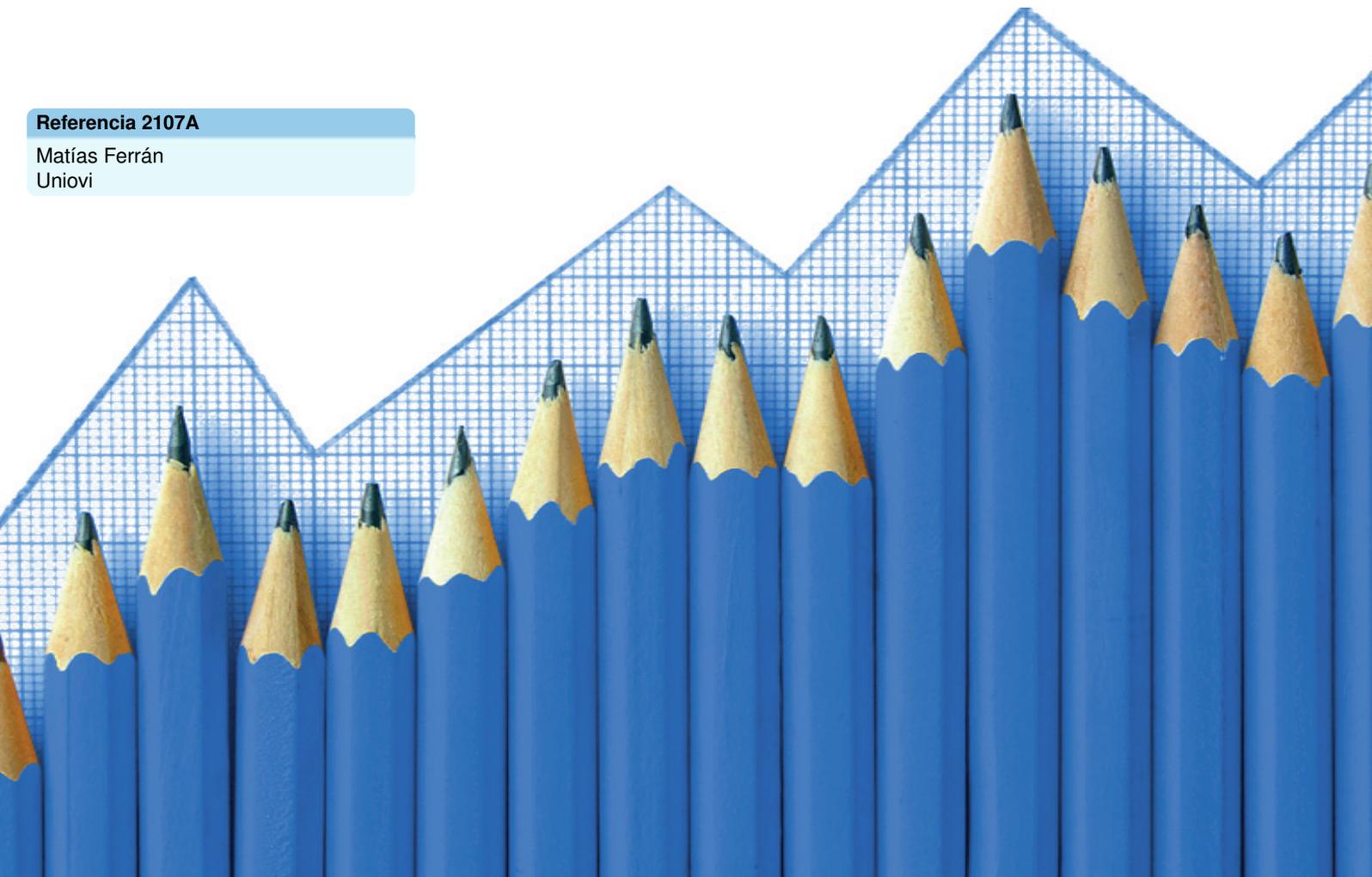


Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Unidad de Consultoría Estadística

Referencia 2107A

Matías Ferrán
Uniovi



En toda publicación o comunicación de los resultados del presente trabajo ha de quedar patente el apoyo recibido por parte de la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo.

© Universidad de Oviedo
Unidad de Consultoría Estadística
<http://www.sct.uniovi.es>
Edificio Polivalente- Campus de Gijón
Tel. 985 182309 (interno 2309)
iglesiasctania@uniovi.es

Índice

1 Metodología	5
2 Análisis Tabla1	5
2.1 Descriptivo Surgery	5
2.1.1 Sexo	5
2.1.2 Enfermedad	5
2.1.3 Enfermedad agrupada	6
2.1.4 Medicación	6
2.1.5 Corticoterapia	7
2.1.6 Localización	7
2.1.7 Estadío	8
2.1.8 Estudio radiológico	8
2.1.9 Eventos patológicos	9
2.1.10 Evolución	9
2.1.11 Cuantitativas	9
2.2 Comparación entre grupos	10
2.2.1 Relación entre Sexo y Grupo	10
2.2.2 Relación entre Enfermedad y Grupo	10
2.2.3 Relación entre Enfermedad agrupada y Grupo	10
2.2.4 Relación entre Medicación y Grupo	10
2.2.5 Relación entre Corticoterapia y Grupo	11
2.2.6 Relación entre Localización y Grupo	11
2.2.7 Relación entre Estadío y Grupo	11
2.2.8 Relación entre Estudio radiológico y Grupo	11
2.2.9 Relación entre Eventos patológicos y Grupo	11
2.2.10 Relación entre Evolución y Grupo	12
2.2.11 Relación entre Edad y Grupo	12
2.2.12 Relación entre Duración medicacion y Grupo	12
2.2.13 Relación entre Implantes colocados y Grupo	13
2.2.14 Relación entre Tiempo implantes y Grupo	13
2.2.15 Relación entre Implantes explantados y Grupo	14
3 Análisis Tabla2	14
3.1 Descriptivo Grupo1	14
3.1.1 Sexo	15
3.1.2 Enfermedad	15
3.1.3 Medicación	15
3.1.4 Corticoterapia	16
3.1.5 Desencadenante fractura	16
3.1.6 Localización fractura	17
3.1.7 estadioosteonecrosis	17
3.1.8 Estudio radiológico	17
3.1.9 Tratamiento	18
3.1.10 Evolución	18
3.1.11 Evolución	19
3.1.12 Cuantitativas	19
3.2 Descriptivo Grupo2	19
3.2.1 Sexo	20
3.2.2 Enfermedad	20
3.2.3 Medicación	20
3.2.4 Corticoterapia	21
3.2.5 Desencadenante fractura	21

3.2.6	<i>Localización fractura</i>	22
3.2.7	<i>estadioosteonecrosis</i>	22
3.2.8	<i>Estudio radiológico</i>	22
3.2.9	<i>Tratamiento</i>	23
3.2.10	<i>Evolución</i>	23
3.2.11	<i>Evolución</i>	24
3.2.12	<i>Cuantitativas</i>	24
3.3	<i>Descriptivo Grupo3</i>	24
3.3.1	<i>Sexo</i>	24
3.3.2	<i>Desencadenante fractura</i>	25
3.3.3	<i>Localización fractura</i>	25
3.3.4	<i>Estudio radiológico</i>	25
3.3.5	<i>Tratamiento</i>	26
3.3.6	<i>Evolución</i>	26
3.3.7	<i>Cuantitativas</i>	27
3.4	<i>Descriptivo Grupo4</i>	27
3.4.1	<i>Sexo</i>	27
3.4.2	<i>Desencadenante fractura</i>	27
3.4.3	<i>Localización fractura</i>	28
3.4.4	<i>Estudio radiológico</i>	28
3.4.5	<i>Tratamiento</i>	28
3.4.6	<i>Evolución</i>	29
3.4.7	<i>Cuantitativas</i>	29
3.5	<i>Comparación Grupos 1 y 2</i>	29
3.5.1	<i>Relación entre Edad y Grupo</i>	30
3.5.2	<i>Relación entre Tiempo implantes y Grupo</i>	30
3.5.3	<i>Relación entre Sexo y Grupo</i>	30
3.5.4	<i>Relación entre Desencadenante fractura y Grupo</i>	31
3.5.5	<i>Relación entre Localización fractura y Grupo</i>	31
3.5.6	<i>Relación entre Tratamiento y Grupo</i>	31
3.5.7	<i>Relación entre Evolución y Grupo</i>	31
3.6	<i>Comparación Grupos 3 y 4</i>	32
3.6.1	<i>Relación entre Desencadenante fractura y Grupo</i>	32
3.6.2	<i>Relación entre Localización fractura y Grupo</i>	32
3.6.3	<i>Relación entre Tratamiento y Grupo</i>	32
3.6.4	<i>Relación entre Evolución y Grupo</i>	32

1. Metodología

Se realizó un análisis descriptivo proporcionando distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para variables cualitativas, y medidas de posición y dispersión para las cuantitativas.

Para valorar las posibles diferencias de variables cuantitativas entre dos grupos se aplicaron el test t o test de Wilcoxon para muestras independientes, en función de la hipótesis de normalidad.

Las relaciones entre dos variables cualitativas se estudiaron con el test Chi Cuadrado o el test

de Fisher, en función de la verificación de la hipótesis de frecuencias esperadas.

El nivel de significación empleado fue 0.05.

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team), versión 3.6.3.

R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.



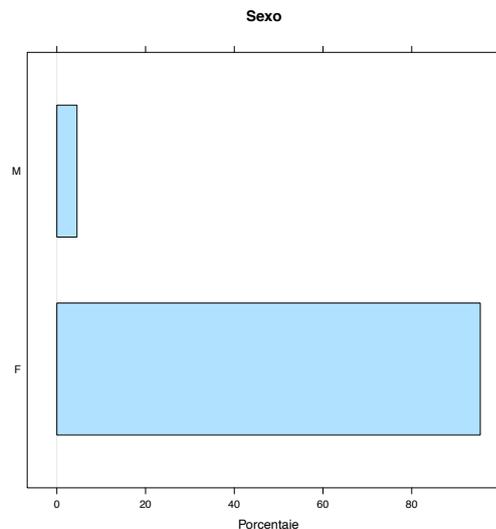
2. Análisis Tabla1

2.1. Descriptivo Surgery

2.1.1. Sexo

Respecto a la variable *Sexo*, se disponen de 22 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *F* (95.45%) y *M* (4.55%).

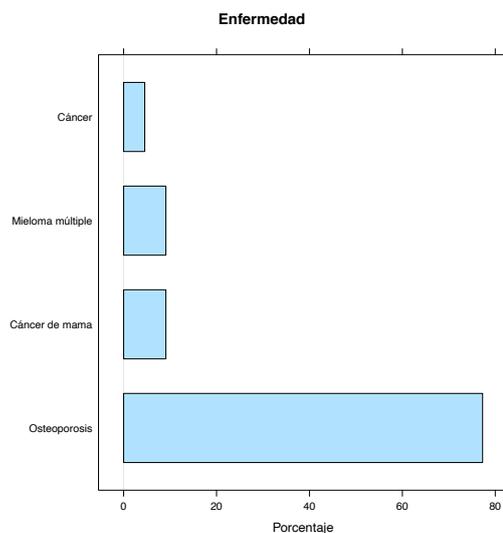
	Frec.	%
F	21	95.5
M	1	4.5
Total	22	100.0



2.1.2. Enfermedad

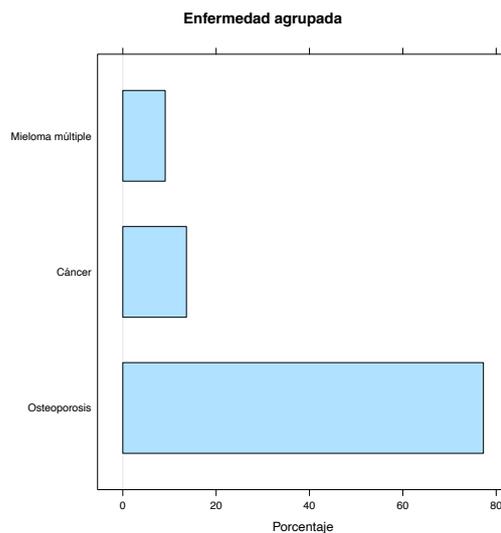
Respecto a la variable *Enfermedad*, se disponen de 22 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Osteoporosis* (77.27%), *Cáncer de mama* (9.09%), *Mieloma múltiple* (9.09%) y *Cáncer* (4.55%).

	Frec.	%
Cáncer	1	4.5
Cáncer de mama	2	9.1
Mieloma múltiple	2	9.1
Osteoporosis	17	77.3
Total	22	100.0



2.1.3. Enfermedad agrupada

Respecto a la variable *Enfermedad agrupada*, se disponen de 22 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Osteoporosis* (77.27%), *Cáncer* (13.64%) y *Mieloma múltiple* (9.09%).

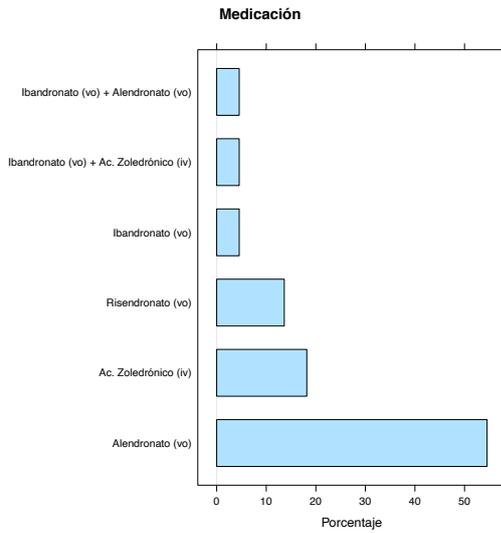


	Frec.	%
Cáncer	3	13.6
Mieloma múltiple	2	9.1
Osteoporosis	17	77.3
Total	22	100.0

2.1.4. Medicación

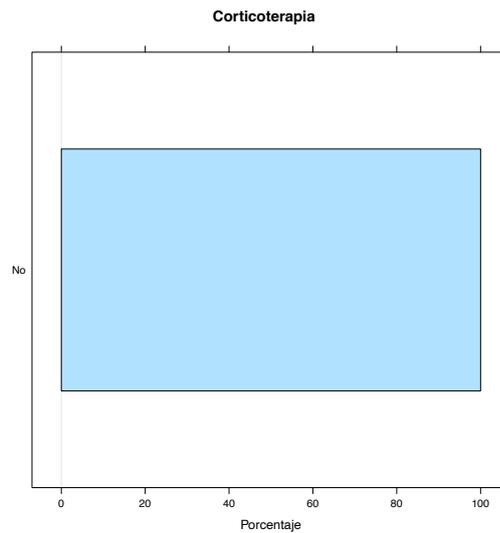
Respecto a la variable *Medicación*, se disponen de 22 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Alendronato (vo)* (54.55%), *Ac. Zoledrónico (iv)* (18.18%), *Risendronato (vo)* (13.64%), *Ibandronato (vo)* (4.55%), *Ibandronato (vo) + Ac. Zoledrónico (iv)* (4.55%) e *Ibandronato (vo) + Alendronato (vo)* (4.55%).

	Frec.	%
Ac. Zoledrónico (iv)	4	18.2
Alendronato (vo)	12	54.5
Ibandronato (vo)	1	4.5
Ibandronato (vo) + Ac. Zoledrónico (iv)	1	4.5
Ibandronato (vo) + Alendronato (vo)	1	4.5
Risendronato (vo)	3	13.6
Total	22	100.0



2.1.5. Corticoterapia

Respecto a la variable *Corticoterapia*, se disponen de 22 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *No* (100%).

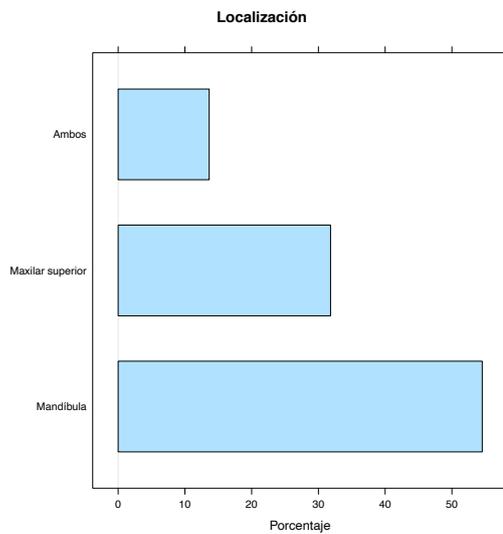


	Frec.	%
No	22	100.0
Total	22	100.0

2.1.6. Localización

Respecto a la variable *Localización*, se disponen de 22 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Mandíbula* (54.55%), *Maxilar superior* (31.82%) y *Ambos* (13.64%).

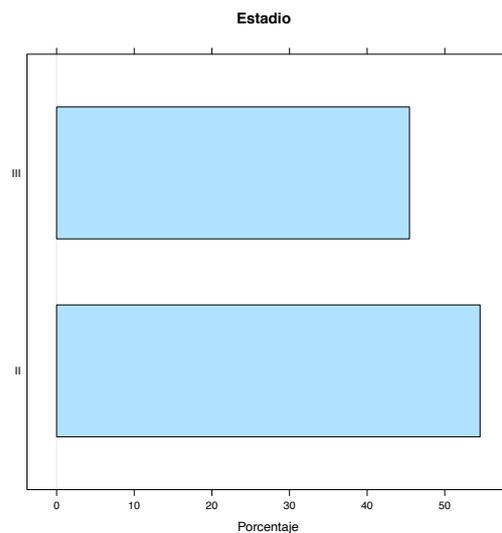
	Frec.	%
Ambos	3	13.6
Mandíbula	12	54.5
Maxilar superior	7	31.8
Total	22	100.0



2.1.7. Estadio

Respecto a la variable *Estadio*, se disponen de 22 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *II* (54.55%) e *III* (45.45%).

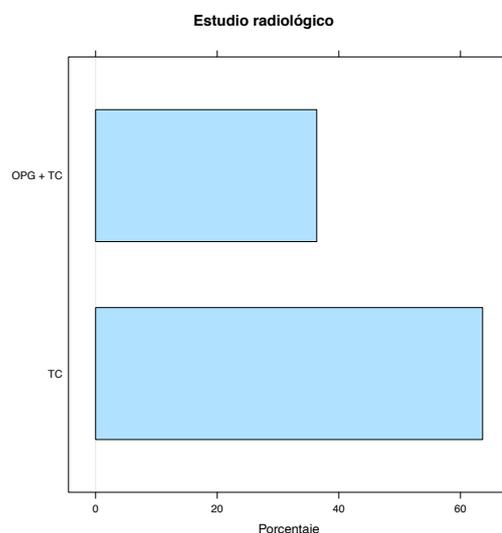
	Frec.	%
II	12	54.5
III	10	45.5
Total	22	100.0



2.1.8. Estudio radiológico

Respecto a la variable *Estudio radiológico*, se disponen de 22 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *TC* (63.64%) y *OPG + TC* (36.36%).

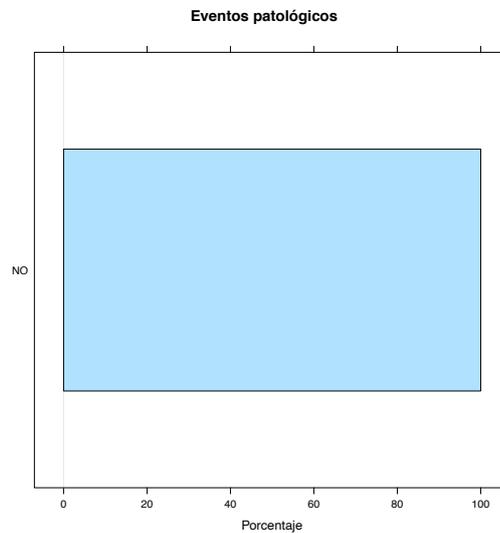
	Frec.	%
OPG + TC	8	36.4
TC	14	63.6
Total	22	100.0



2.1.9. Eventos patológicos

Respecto a la variable *Eventos patológicos*, se disponen de 22 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *NO* (100%).

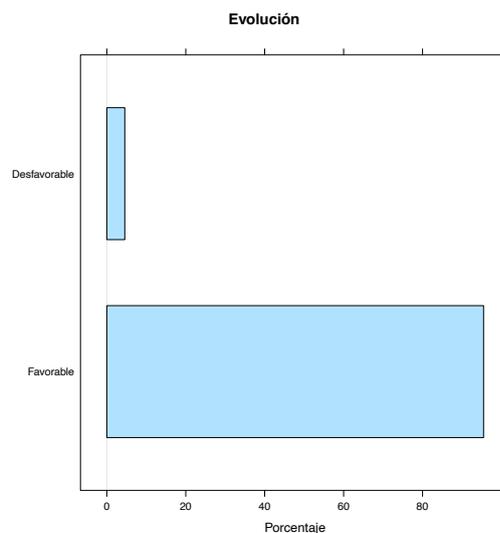
	Frec.	%
NO	22	100.0
Total	22	100.0



2.1.10. Evolución

Respecto a la variable *Evolución*, se disponen de 22 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Favorable* (95.45%) y *Desfavorable* (4.55%).

	Frec.	%
Desfavorable	1	4.5
Favorable	21	95.5
Total	22	100.0



2.1.11. Cuantitativas

A continuación se presentan los principales valores resumen para las variables medidas, todas ellas cuantitativas: número de datos disponibles, media, desviación típica, percentil 0 o valor mínimo,

percentil 25 o primer cuartil, percentil 50 o mediana, percentil 75 o tercer cuartil y percentil 100 o valor máximo.

	n	Media	D.tip.	Percentiles (%)				
				0	25	50	75	100
edad	22	67.03	9.24	49.00	62.25	65.00	73.15	88.00
duracion	22	54.32	29.03	15.00	36.00	48.00	69.00	131.00
implantescolocados	22	3.55	1.79	1.00	2.00	4.00	4.75	8.00
tiempo	22	3.91	1.60	1.00	3.00	3.00	6.00	6.00
implanteseplantados	22	1.55	1.18	0.00	1.00	1.00	2.00	6.00

2.2. Comparación entre grupos

2.2.1. Relación entre Sexo y Grupo

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Sexo* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.288).

	Presence				Surgery			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
F	59	83.10	73.75	-0.27	21	95.45	26.25	0.48
M	12	16.90	92.31	0.66	1	4.55	7.69	-1.18

2.2.2. Relación entre Enfermedad y Grupo

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Enfermedad* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.644).

	Presence				Surgery			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Cáncer	12	16.90	92.31	0.66	1	4.55	7.69	-1.18
Cáncer de mama	9	12.68	81.82	0.21	2	9.09	18.18	-0.37
Cáncer de próstata	1	1.41	100.00	0.27	0	0.00	0.00	-0.49
Cáncer de pulmón	1	1.41	100.00	0.27	0	0.00	0.00	-0.49
Mieloma múltiple	7	9.86	77.78	0.05	2	9.09	22.22	-0.09
Osteoporosis	41	57.75	70.69	-0.49	17	77.27	29.31	0.89

2.2.3. Relación entre Enfermedad agrupada y Grupo

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Enfermedad agrupada* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.394).

	Presence				Surgery			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Cáncer	21	29.58	87.50	0.62	3	13.64	12.50	-1.12
Cáncer	2	2.82	100.00	0.38	0	0.00	0.00	-0.69
Mieloma múltiple	7	9.86	77.78	0.05	2	9.09	22.22	-0.09
Osteoporosis	41	57.75	70.69	-0.49	17	77.27	29.31	0.89

2.2.4. Relación entre Medicación y Grupo

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Medicación* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.117).

	Presence				Surgery			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Ac. Zoledrónico (iv)	28	39.44	87.50	0.72	4	18.18	12.50	-1.30
Alendronato (vo)	28	39.44	70.00	-0.46	12	54.55	30.00	0.82
Denosumab (sc)	2	2.82	100.00	0.38	0	0.00	0.00	-0.69
Ibandronato (vo) + Ac. Zoledrónico (iv)	0	0.00	0.00	-0.87	1	4.55	100.00	1.57
Ibandronato (vo)	3	4.23	75.00	-0.03	1	4.55	25.00	0.06
Ibandronato (vo) + Alendronato (vo)	0	0.00	0.00	-0.87	1	4.55	100.00	1.57
Neridronato (vo)	1	1.41	100.00	0.27	0	0.00	0.00	-0.49
Pamidronato (vo)	4	5.63	100.00	0.54	0	0.00	0.00	-0.97
Risendronato (vo)	5	7.04	62.50	-0.45	3	13.64	37.50	0.81

2.2.5. Relación entre *Corticoterapia* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Corticoterapia* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.061).

	Presence				Surgery			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
No	60	84.51	73.17	-0.33	22	100.00	26.83	0.59
Si	11	15.49	100.00	0.90	0	0.00	0.00	-1.61

2.2.6. Relación entre *Localización* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Localización* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.464).

	Presence				Surgery			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Ambos	5	7.04	62.50	-0.45	3	13.64	37.50	0.81
Mandibula	35	49.30	74.47	-0.15	12	54.55	25.53	0.26
Maxilar superior	31	43.66	81.58	0.37	7	31.82	18.42	-0.66

2.2.7. Relación entre *Estadio* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Estadio* y *Grupo*, obteniéndose que sí existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.001).

	Presence				Surgery			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
II	12	16.90	50.00	-1.48	12	54.55	50.00	2.653
III	59	83.10	85.51	0.87	10	45.45	14.49	-1.565

2.2.8. Relación entre *Estudio radiológico* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Estudio radiológico* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.383).

	Presence				Surgery			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
OPG + TC	17	23.94	68.00	-0.48	8	36.36	32.00	0.86
TC	54	76.06	79.41	0.29	14	63.64	20.59	-0.52

2.2.9. Relación entre *Eventos patológicos* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Eventos patológicos* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=1).

	Presence				Surgery			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Fractura mandibular	1	1.41	100.00	0.27	0	0.00	0.00	-0.49
NO	70	98.59	76.09	-0.03	22	100.00	23.91	0.05

2.2.10. Relación entre *Evolución* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Evolución* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.109).

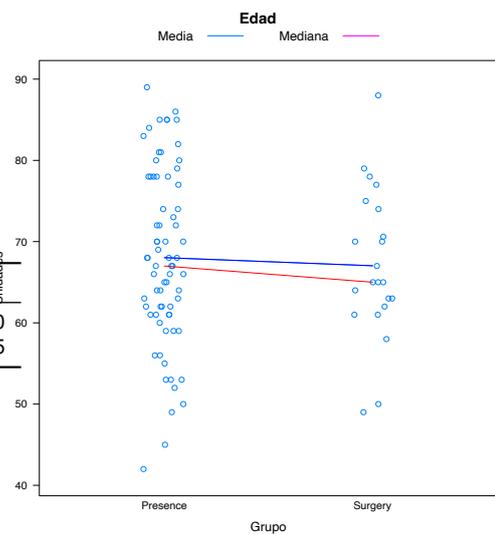
	Presence				Surgery			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Desfavorable	14	19.72	93.33	0.75	1	4.55	6.67	-1.35
Favorable	57	80.28	73.08	-0.33	21	95.45	26.92	0.59

2.2.11. Relación entre *Edad* y *Grupo*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Edad* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Presence	71	68.03	67.00	10.79	61.00	78.00
Surgery	22	67.03	65.00	9.24	62.25	73.15

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Surgery*, p-valor=0.749) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.433), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.696).



Valoración

Los grupos no presentan diferencias significativas

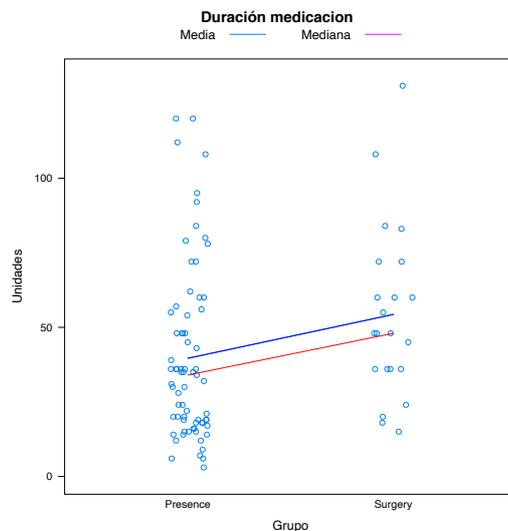
2.2.12. Relación entre *Duración medicación* y *Grupo*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Duración medicación* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Presence	71	39.62	34.00	28.94	18.00	54.50
Surgery	22	54.32	48.00	29.03	36.00	69.00

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Surgery*, p-valor=0.123) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos va-

rianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.935), se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.04).



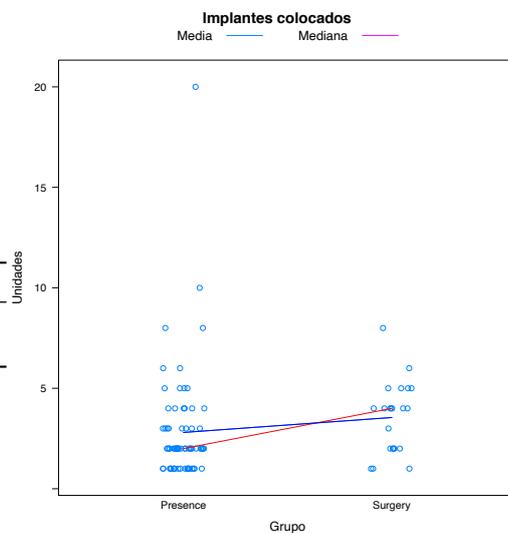
Valoración
Los grupos tienen comportamientos diferentes.

2.2.13. Relación entre *Implantes colocados* y *Grupo*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Implantes colocados* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Presence	71	2.80	2.00	2.77	1.00	3.00
Surgery	22	3.55	4.00	1.79	2.00	4.75

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Surgery*, p-valor=0.085) y que se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.029), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test de Welch, p-valor=0.146).



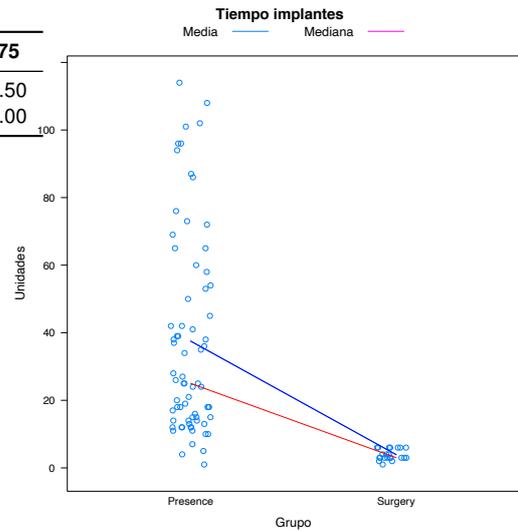
Valoración
Los grupos no presentan diferencias significativas

2.2.14. Relación entre *Tiempo implantes* y *Grupo*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Tiempo implantes* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación

detaillamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Presence	71	37.52	25.00	29.73	14.50	53.50
Surgery	22	3.91	3.00	1.60	3.00	6.00



Considerando el suficiente tamaño de muestra y el resultado del test de normalidad (test de Shapiro-Wilk, *Surgery*, p-valor=0.002), se obtiene que se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor<0.001).

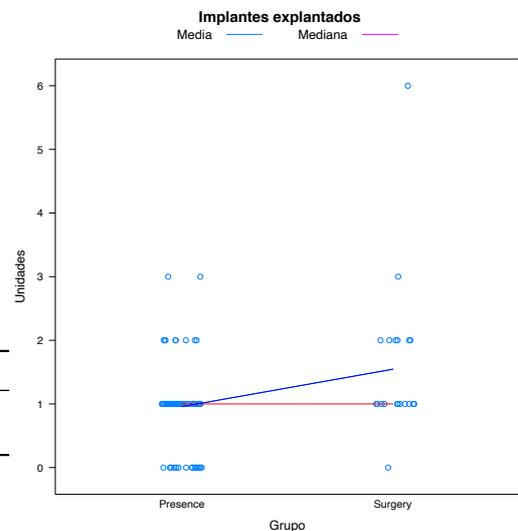
Valoración

Se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

2.2.15. Relación entre *Implantes explantados* y *Grupo*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Implantes explantados* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Presence	71	0.96	1.00	0.66	1.00	1.00
Surgery	22	1.55	1.00	1.18	1.00	2.00



Considerando el suficiente tamaño de muestra y el resultado del test de normalidad (test de Shapiro-Wilk, *Surgery*, p-valor<0.001), se obtiene que se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.008).

Valoración

Se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

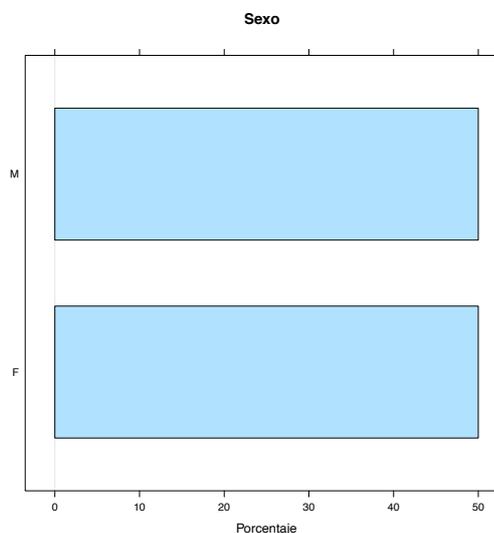
3. Análisis Tabla2

3.1. Descriptivo Grupo1

3.1.1. Sexo

Respecto a la variable *Sexo*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *F* (50 %) y *M* (50 %).

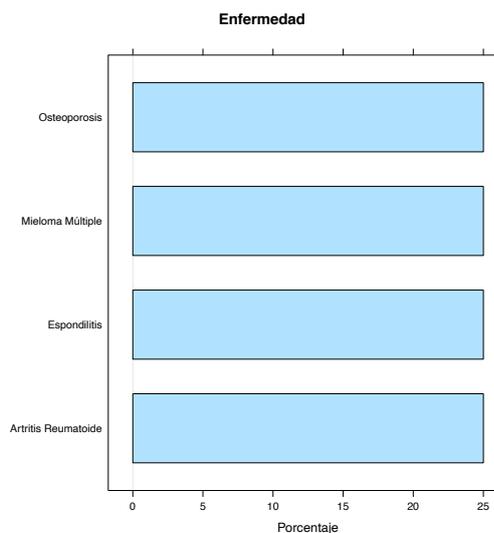
	Frec.	%
F	2	50.0
M	2	50.0
Total	4	100.0



3.1.2. Enfermedad

Respecto a la variable *Enfermedad*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Artritis Reumatoide* (25 %), *Espondilitis* (25 %), *Mieloma Múltiple* (25 %) y *Osteoporosis* (25 %).

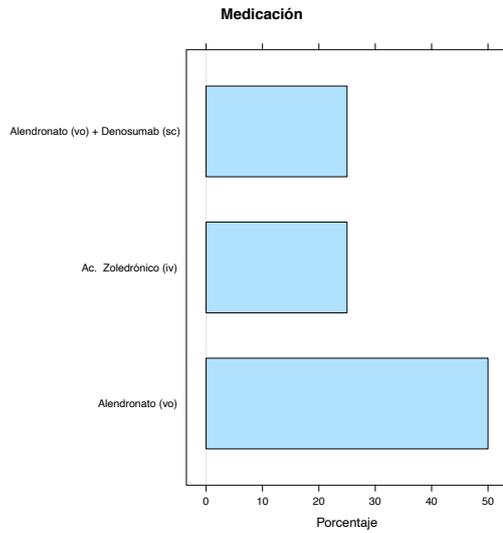
	Frec.	%
Artritis Reumatoide	1	25.0
Espondilitis	1	25.0
Mieloma Múltiple	1	25.0
Osteoporosis	1	25.0
Total	4	100.0



3.1.3. Medicación

Respecto a la variable *Medicación*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Alendronato (vo)* (50 %), *Ac. Zoledrónico (iv)* (25 %) y *Alendronato (vo) + Denosumab (sc)* (25 %).

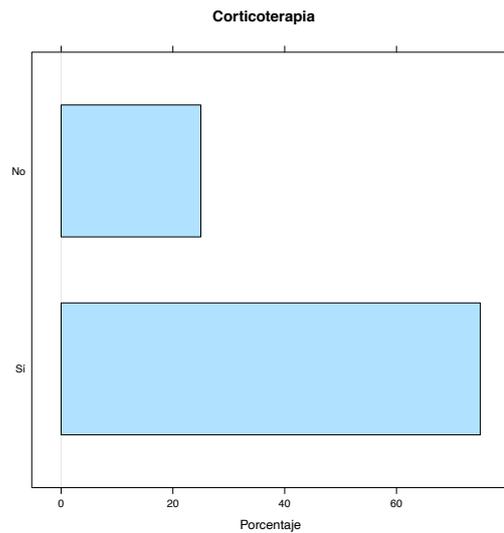
	Frec.	%
Ac. Zoledrónico (iv)	1	25.0
Alendronato (vo)	2	50.0
Alendronato (vo) + Denosumab (sc)	1	25.0
Total	4	100.0



3.1.4. Corticoterapia

Respecto a la variable *Corticoterapia*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Sí* (75%) y *No* (25%).

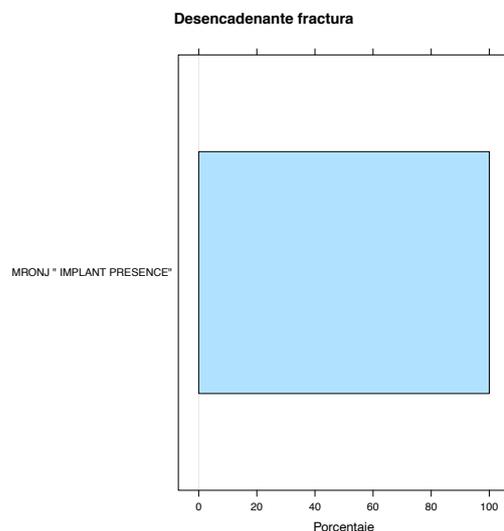
	Frec.	%
No	1	25.0
Sí	3	75.0
Total	4	100.0



3.1.5. Desencadenante fractura

Respecto a la variable *Desencadenante fractura*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *MRONJ ÍMPLANT PRESENCE"* (100%).

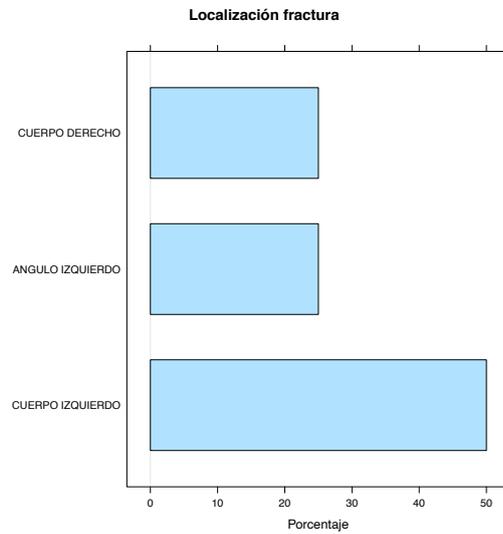
	Frec.	%
MRONJ ÍMPLANT PRESENCE"	4	100.0
Total	4	100.0



3.1.6. Localización fractura

Respecto a la variable *Localización fractura*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *CUERPO IZQUIERDO* (50%), *ANGULO IZQUIERDO* (25%) y *CUERPO DERECHO* (25%).

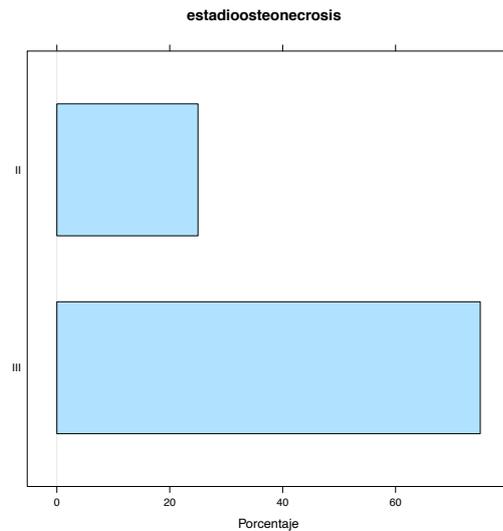
	Frec.	%
ANGULO IZQUIERDO	1	25.0
CUERPO DERECHO	1	25.0
CUERPO IZQUIERDO	2	50.0
Total	4	100.0



3.1.7. estadiosteonecrosis

Respecto a la variable *estadiosteonecrosis*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *III* (75%) e *II* (25%).

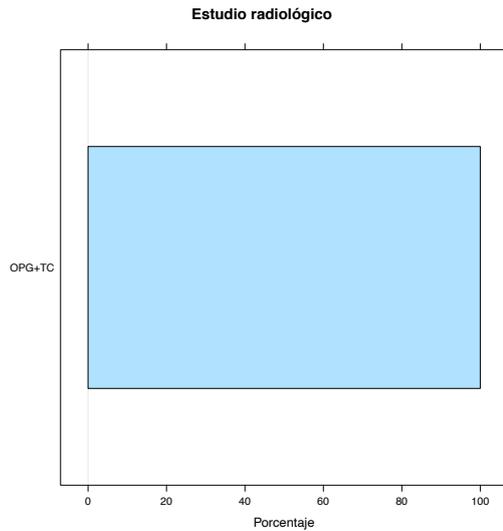
	Frec.	%
II	1	25.0
III	3	75.0
Total	4	100.0



3.1.8. Estudio radiológico

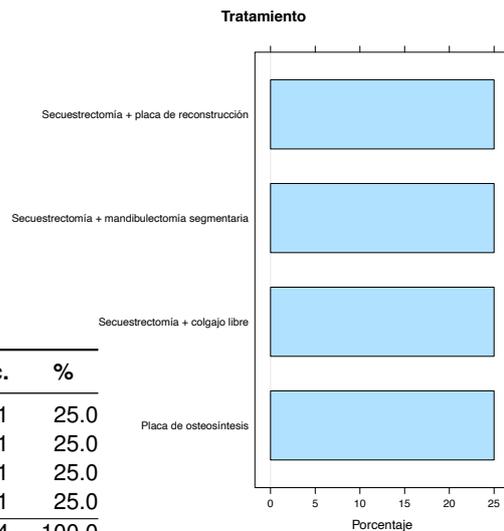
Respecto a la variable *Estudio radiológico*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *OPG+TC* (100%).

	Frec.	%
OPG+TC	4	100.0
Total	4	100.0



3.1.9. Tratamiento

Respecto a la variable *Tratamiento*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Placa de osteosíntesis* (25%), *Secuestrectomía + colgajo libre* (25%), *Secuestrectomía + mandibulectomía segmentaria* (25%) y *Secuestrectomía + placa de reconstrucción* (25%).

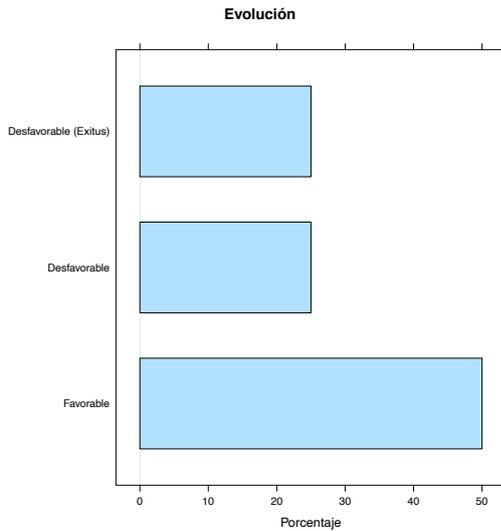


	Frec.	%
Placa de osteosíntesis	1	25.0
Secuestrectomía + colgajo libre	1	25.0
Secuestrectomía + mandibulectomía segmentaria	1	25.0
Secuestrectomía + placa de reconstrucción	1	25.0
Total	4	100.0

3.1.10. Evolución

Respecto a la variable *Evolución*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Favorable* (50%), *Desfavorable* (25%) y *Desfavorable (Exitus)* (25%).

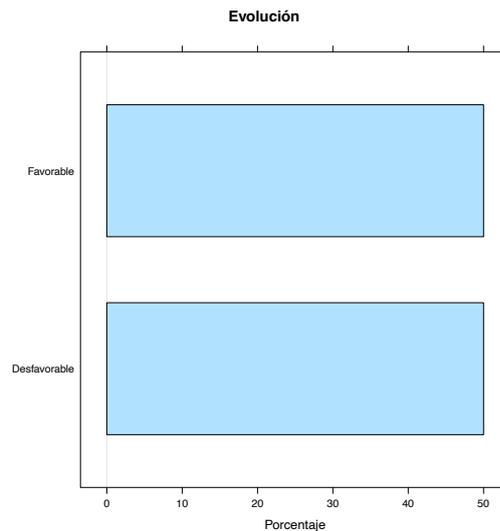
	Frec.	%
Desfavorable	1	25.0
Desfavorable (Exitus)	1	25.0
Favorable	2	50.0
Total	4	100.0



3.1.11. Evolución

Respecto a la variable *Evolución*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Desfavorable* (50%) y *Favorable* (50%).

	Frec.	%
Desfavorable	2	50.0
Favorable	2	50.0
Total	4	100.0



3.1.12. Cuantitativas

A continuación se presentan los principales valores resumen para las variables medidas, todas ellas cuantitativas: número de datos disponibles, media, desviación típica, percentil 0 o valor mí-

nimo, percentil 25 o primer cuartil, percentil 50 o mediana, percentil 75 o tercer cuartil y percentil 100 o valor máximo.

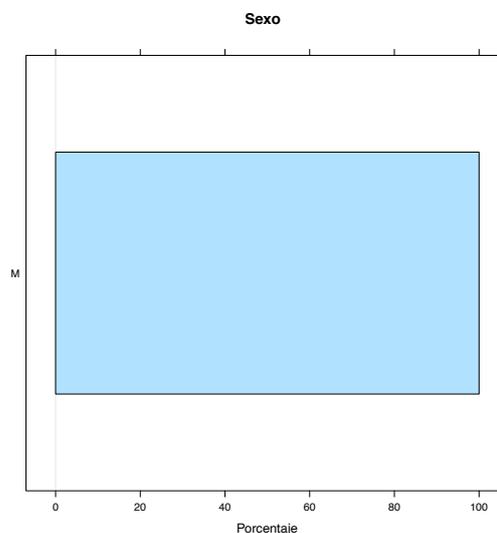
	n	Media	D.tip.	Percentiles (%)				
				0	25	50	75	100
edad	4	69.75	8.77	60.00	63.75	70.00	76.00	79.00
duraciontto	4	67.50	9.00	60.00	60.00	66.00	73.50	78.00
tiempo	4	84.00	35.33	36.00	72.00	90.00	102.00	120.00

3.2. Descriptivo Grupo2

3.2.1. Sexo

Respecto a la variable *Sexo*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *M* (100 %).

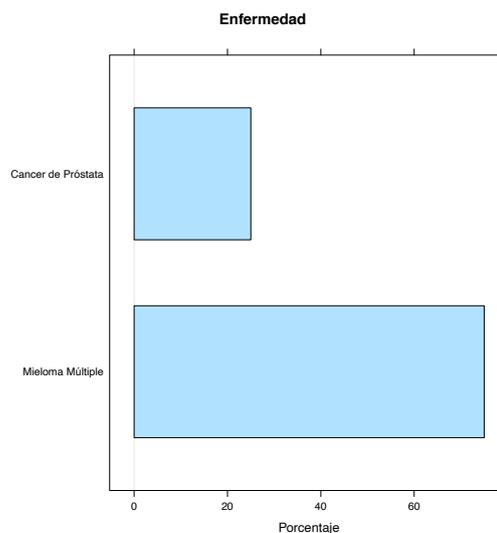
	Frec.	%
M	4	100.0
Total	4	100.0



3.2.2. Enfermedad

Respecto a la variable *Enfermedad*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Mieloma Múltiple* (75 %) y *Cancer de Próstata* (25 %).

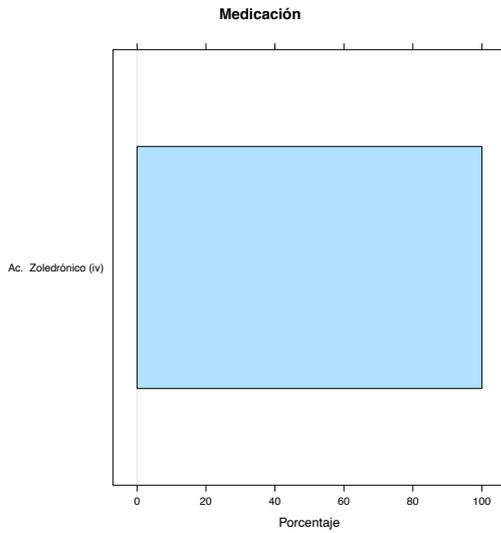
	Frec.	%
Cancer de Próstata	1	25.0
Mieloma Múltiple	3	75.0
Total	4	100.0



3.2.3. Medicación

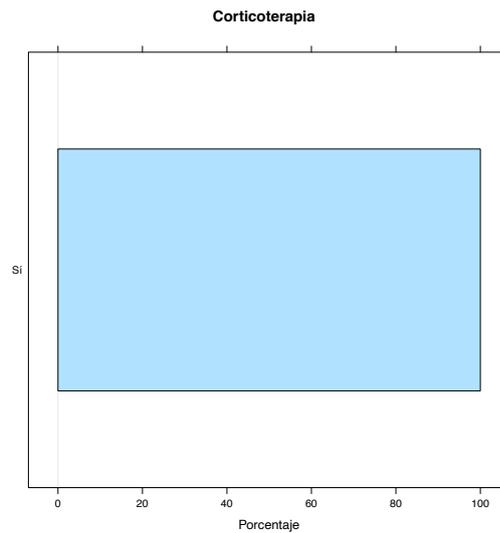
Respecto a la variable *Medicación*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Ac. Zoledrónico (iv)* (100 %).

	Frec.	%
Ac. Zoledrónico (iv)	4	100.0
Total	4	100.0



3.2.4. Corticoterapia

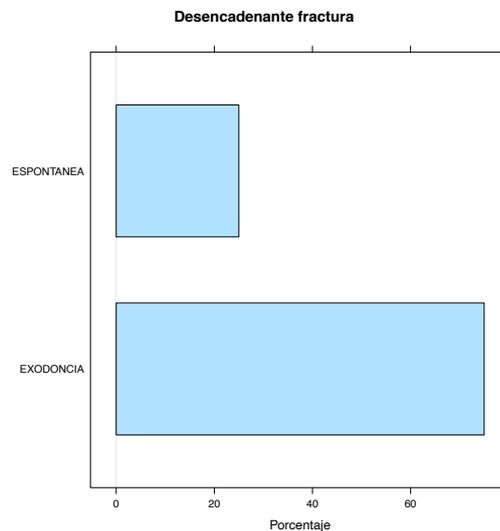
Respecto a la variable *Corticoterapia*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Sí* (100 %).



	Frec.	%
Sí	4	100.0
Total	4	100.0

3.2.5. Desencadenante fractura

Respecto a la variable *Desencadenante fractura*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *EXODONCIA* (75 %) y *ESPONTANEA* (25 %).

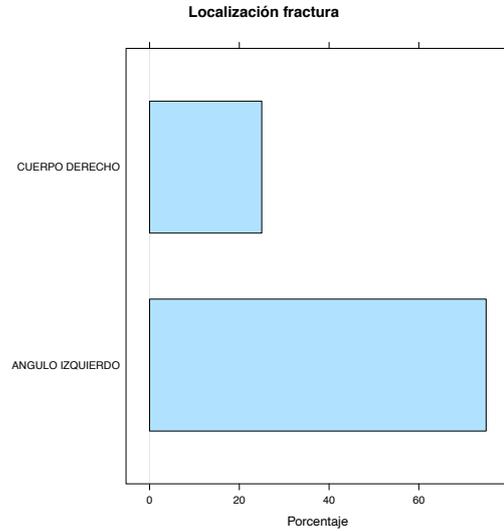


	Frec.	%
ESPONTANEA	1	25.0
EXODONCIA	3	75.0
Total	4	100.0

3.2.6. Localización fractura

Respecto a la variable *Localización fractura*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *ANGULO IZQUIERDO* (75%) y *CUERPO DERECHO* (25%).

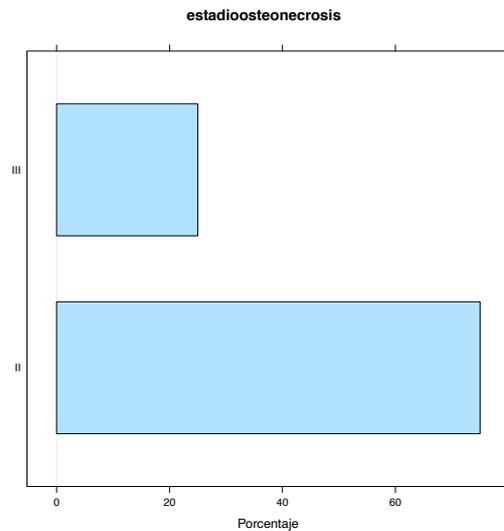
	Frec.	%
ANGULO IZQUIERDO	3	75.0
CUERPO DERECHO	1	25.0
Total	4	100.0



3.2.7. estadioosteonecrosis

Respecto a la variable *estadioosteonecrosis*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *II* (75%) e *III* (25%).

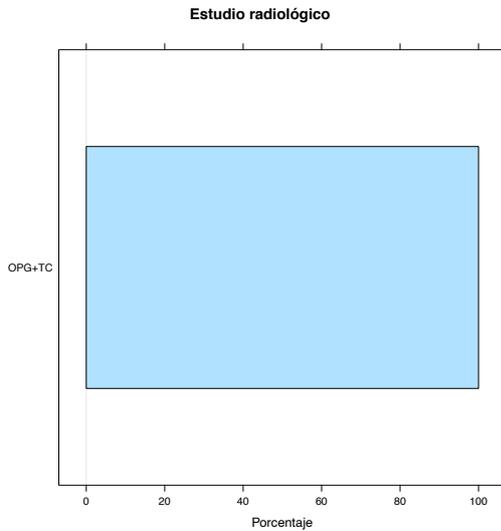
	Frec.	%
II	3	75.0
III	1	25.0
Total	4	100.0



3.2.8. Estudio radiológico

Respecto a la variable *Estudio radiológico*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *OPG+TC* (100%).

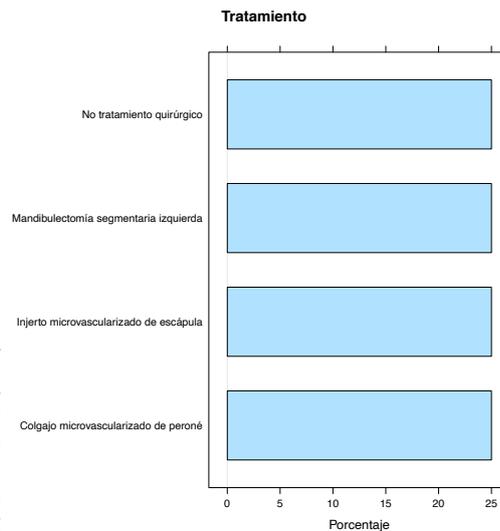
	Frec.	%
OPG+TC	4	100.0
Total	4	100.0



3.2.9. Tratamiento

Respecto a la variable *Tratamiento*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Colgajo microvascularizado de peroné* (25%), *Injerto microvascularizado de escápula* (25%), *Mandibulectomía segmentaria izquierda* (25%) y *No tratamiento quirúrgico* (25%).

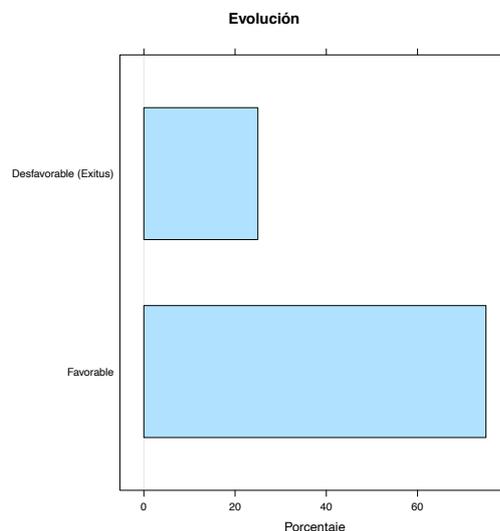
	Frec.	%
Colgajo microvascularizado de peroné	1	25.0
Injerto microvascularizado de escápula	1	25.0
Mandibulectomía segmentaria izquierda	1	25.0
No tratamiento quirúrgico	1	25.0
Total	4	100.0



3.2.10. Evolución

Respecto a la variable *Evolución*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Favorable* (75%) y *Desfavorable (Exitus)* (25%).

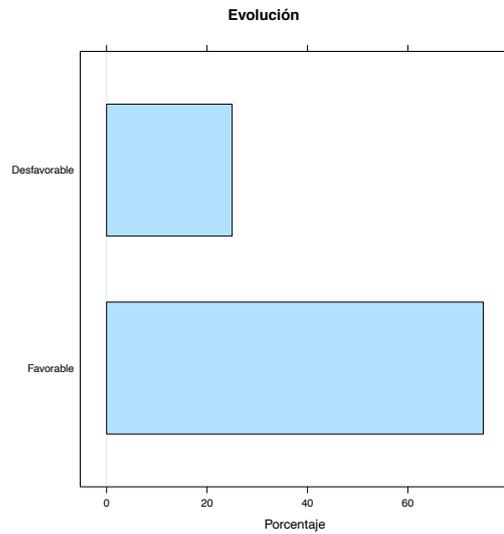
	Frec.	%
Desfavorable (Exitus)	1	25.0
Favorable	3	75.0
Total	4	100.0



3.2.11. Evolución

Respecto a la variable *Evolución*, se disponen de 4 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Favorable* (75 %) y *Desfavorable* (25 %).

	Frec.	%
Desfavorable	1	25.0
Favorable	3	75.0
Total	4	100.0



3.2.12. Cuantitativas

A continuación se presentan los principales valores resumen para las variables medidas, todas ellas cuantitativas: número de datos disponibles, media, desviación típica, percentil 0 o valor mínimo,

percentil 25 o primer cuartil, percentil 50 o mediana, percentil 75 o tercer cuartil y percentil 100 o valor máximo.

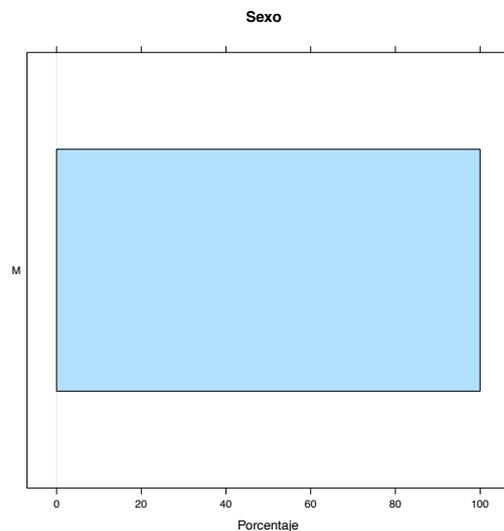
	n	Media	D.típ.	Percentiles (%)				
				0	25	50	75	100
edad	4	69.25	21.31	38.00	65.00	77.00	81.25	85.00
duraciontto	4	21.00	6.00	12.00	21.00	24.00	24.00	24.00
tiempo	4	18.00	6.93	12.00	12.00	18.00	24.00	24.00

3.3. Descriptivo Grupo3

3.3.1. Sexo

Respecto a la variable *Sexo*, se disponen de 1 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *M* (100 %).

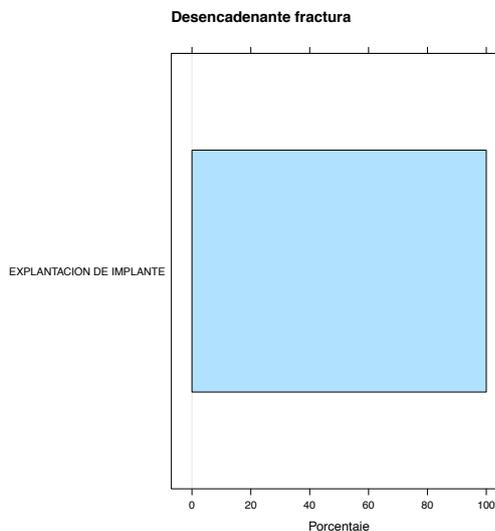
	Frec.	%
M	1	100.0
Total	1	100.0



3.3.2. Desencadenante fractura

Respecto a la variable *Desencadenante fractura*, se disponen de 1 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *EXPLANTACION DE IMPLANTE* (100 %).

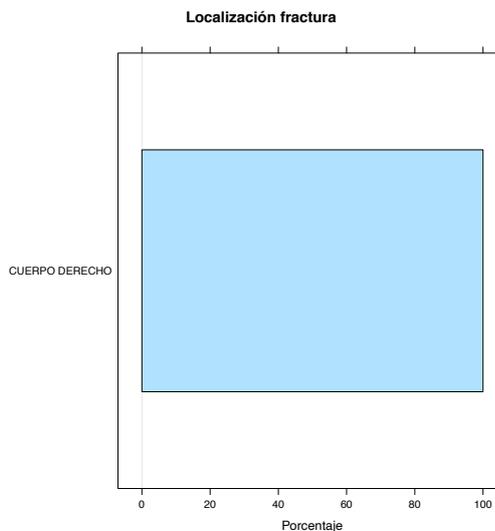
	Frec.	%
EXPLANTACION DE IMPLANTE	1	100.0
Total	1	100.0



3.3.3. Localización fractura

Respecto a la variable *Localización fractura*, se disponen de 1 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *CUERPO DERECHO* (100 %).

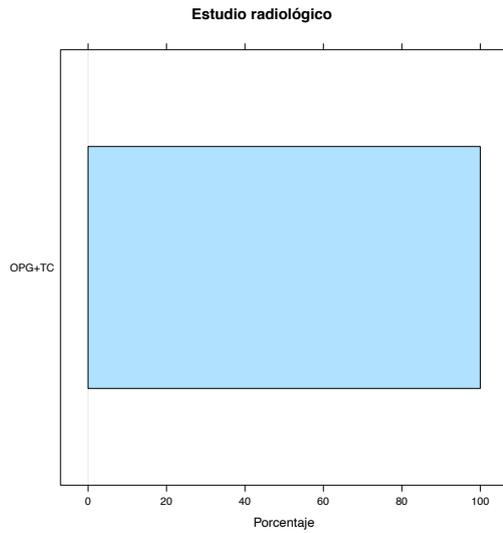
	Frec.	%
CUERPO DERECHO	1	100.0
Total	1	100.0



3.3.4. Estudio radiológico

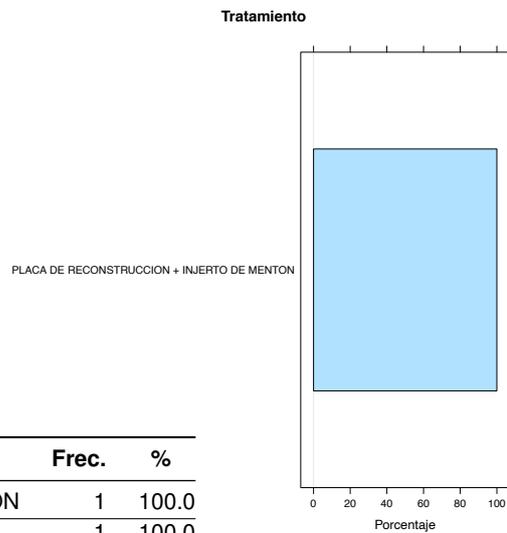
Respecto a la variable *Estudio radiológico*, se disponen de 1 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *OPG+TC* (100 %).

	Frec.	%
OPG+TC	1	100.0
Total	1	100.0



3.3.5. Tratamiento

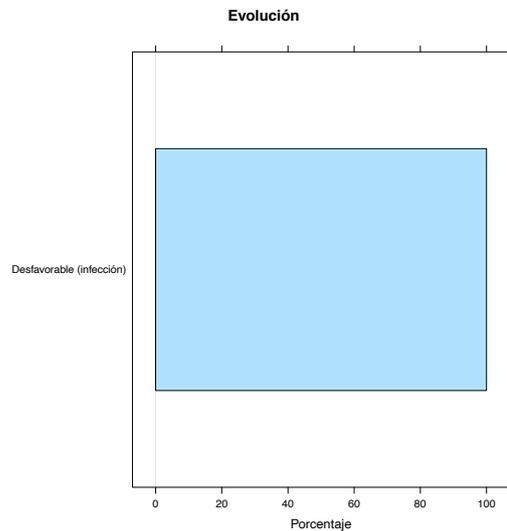
Respecto a la variable *Tratamiento*, se disponen de 1 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *PLACA DE RECONSTRUCCION + INJERTO DE MENTON* (100 %).



	Frec.	%
PLACA DE RECONSTRUCCION + INJERTO DE MENTON	1	100.0
Total	1	100.0

3.3.6. Evolución

Respecto a la variable *Evolución*, se disponen de 1 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Desfavorable (infección)* (100 %).



	Frec.	%
Desfavorable (infección)	1	100.0
Total	1	100.0

3.3.7. Cuantitativas

A continuación se presentan los principales valores resumen para las variables medidas, todas ellas cuantitativas: número de datos disponibles, media, desviación típica, percentil 0 o valor mínimo,

percentil 25 o primer cuartil, percentil 50 o mediana, percentil 75 o tercer cuartil y percentil 100 o valor máximo.

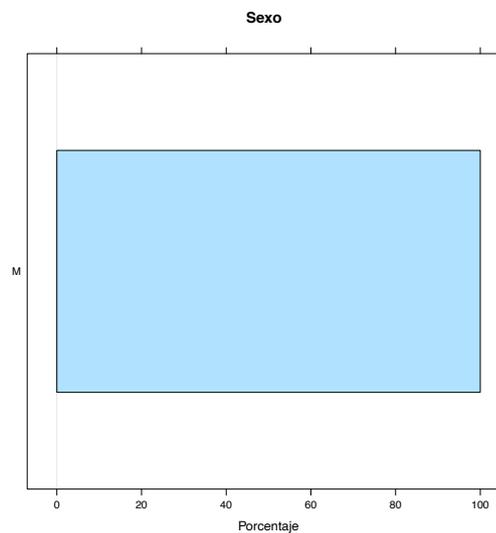
	n	Media	D.típ.	Percentiles (%)				
				0	25	50	75	100
edad	1	72.00		72.00	72.00	72.00	72.00	72.00
tiempo	1	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

3.4. Descriptivo Grupo4

3.4.1. Sexo

Respecto a la variable *Sexo*, se disponen de 2 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *M* (100 %).

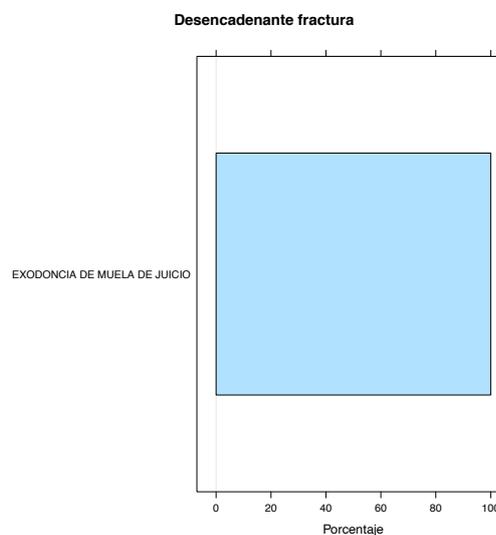
	Frec.	%
M	2	100.0
Total	2	100.0



3.4.2. Desencadenante fractura

Respecto a la variable *Desencadenante fractura*, se disponen de 2 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *EXODONCIA DE MUELA DE JUICIO* (100 %).

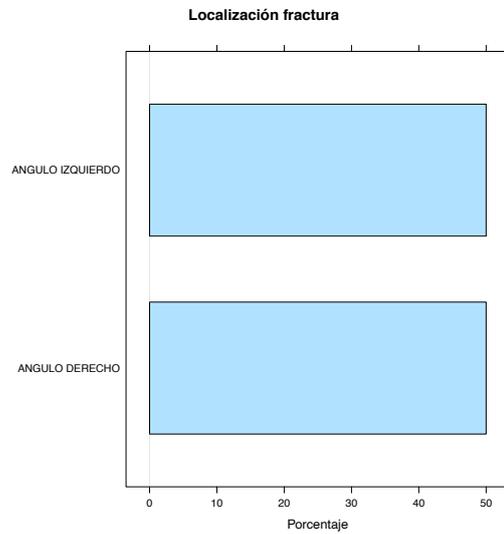
	Frec.	%
EXODONCIA DE MUELA DE JUICIO	2	100.0
Total	2	100.0



3.4.3. Localización fractura

Respecto a la variable *Localización fractura*, se disponen de 2 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *ANGULO DERECHO* (50%) y *ANGULO IZQUIERDO* (50%).

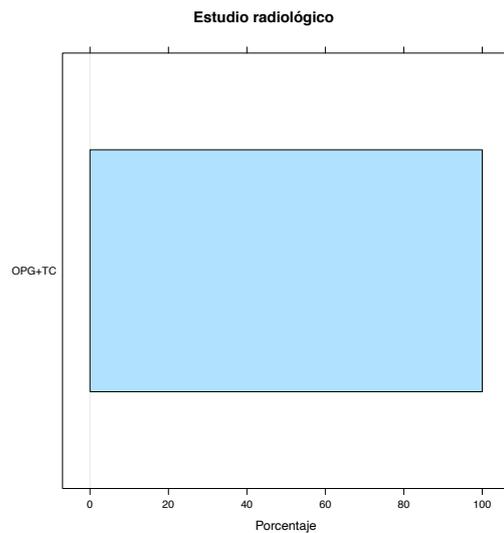
	Frec.	%
ANGULO DERECHO	1	50.0
ANGULO IZQUIERDO	1	50.0
Total	2	100.0



3.4.4. Estudio radiológico

Respecto a la variable *Estudio radiológico*, se disponen de 2 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *OPG+TC* (100%).

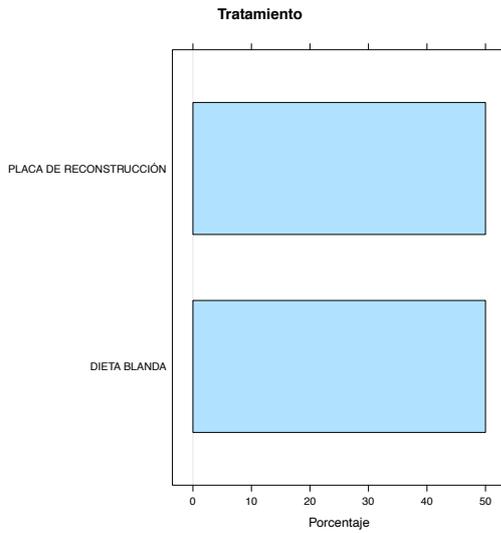
	Frec.	%
OPG+TC	2	100.0
Total	2	100.0



3.4.5. Tratamiento

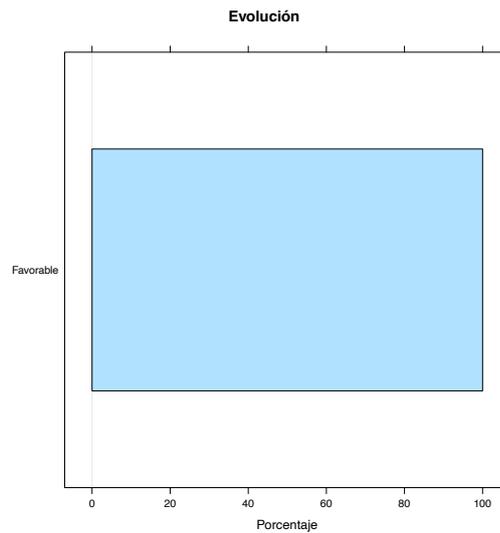
Respecto a la variable *Tratamiento*, se disponen de 2 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *DIETA BLANDA* (50%) y *PLACA DE RECONSTRUCCIÓN* (50%).

	Frec.	%
DIETA BLANDA	1	50.0
PLACA DE RECONSTRUCCIÓN	1	50.0
Total	2	100.0



3.4.6. Evolución

Respecto a la variable *Evolución*, se disponen de 2 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Favorable* (100%).



	Frec.	%
Favorable	2	100.0
Total	2	100.0

3.4.7. Cuantitativas

A continuación se presentan los principales valores resumen para las variables medidas, todas ellas cuantitativas: número de datos disponibles, media, desviación típica, percentil 0 o valor mí-

nimo, percentil 25 o primer cuartil, percentil 50 o mediana, percentil 75 o tercer cuartil y percentil 100 o valor máximo.

	n	Media	D.típ.	Percentiles (%)				
				0	25	50	75	100
edad	2	76.00	2.83	74.00	75.00	76.00	77.00	78.00
tiempo	2	2.00	2.83	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00

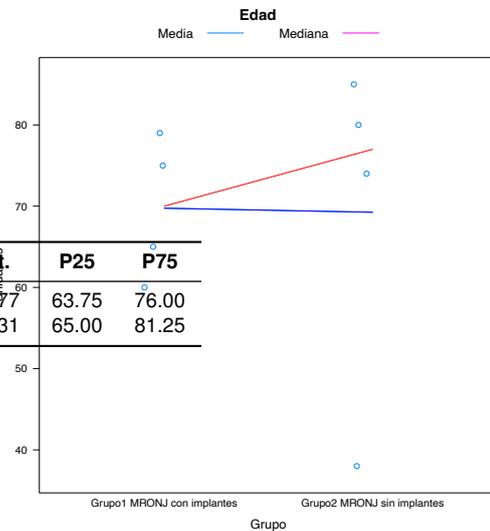
3.5. Comparación Grupos 1 y 2

3.5.1. Relación entre Edad y Grupo

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Edad* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.á.	P25	P75
Grupo1 MRONJ con implantes	4	69.75	70.00	8.77	63.75	76.00
Grupo2 MRONJ sin implantes	4	69.25	77.00	21.31	65.00	81.25

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Grupo1 MRONJ con implantes*, p-valor=0.649 y test de Shapiro-Wilk, *Grupo2 MRONJ sin implantes*, p-valor=0.129) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.179), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.967).



Valoración

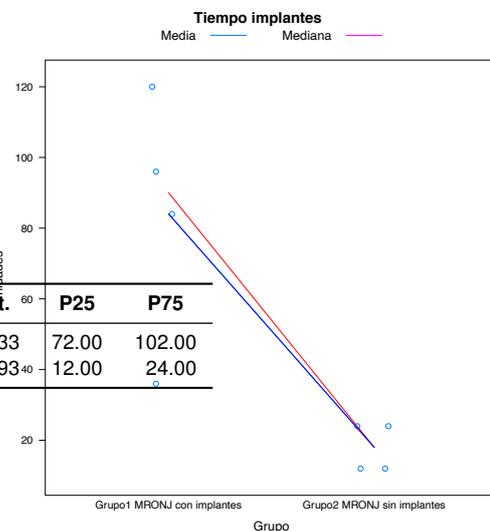
Los grupos no presentan diferencias significativas

3.5.2. Relación entre Tiempo implantes y Grupo

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Tiempo implantes* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.á.	P25	P75
Grupo1 MRONJ con implantes	4	84.00	90.00	35.33	72.00	102.00
Grupo2 MRONJ sin implantes	4	18.00	18.00	6.93	12.00	24.00

Dado que se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Grupo1 MRONJ con implantes*, p-valor=0.734 y test de Shapiro-Wilk, *Grupo2 MRONJ sin implantes*, p-valor=0.024), y el reducido tamaño de la muestra, se obtiene que se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.028).



Valoración

Se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

3.5.3. Relación entre Sexo y Grupo

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Sexo* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.429).

	Grupo1 MRONJ con implantes				Grupo2 MRONJ sin implantes			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
F	2	50.00	100.00	1.00	0	0.00	0.00	-1.00
M	2	50.00	33.33	-0.58	4	100.00	66.67	0.58

3.5.4. Relación entre *Desencadenante fractura* y *Grupo*

Se realizado el análisis para estudiar la relación entre *Desencadenante fractura* y *Grupo*, obteniéndose que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.029).

	Grupo1 MRONJ con implantes				Grupo2 MRONJ sin implantes			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
ESPONTANEA	0	0.00	0.00	-0.71	1	25.00	100.00	0.71
EXODONCIA	0	0.00	0.00	-1.23	3	75.00	100.00	1.23
MRONJ IMPLANT PRESENCE*	4	100.00	100.00	1.41	0	0.00	0.00	-1.41

3.5.5. Relación entre *Localización fractura* y *Grupo*

Se realizado el análisis para estudiar la relación entre *Localización fractura* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.657).

	Grupo1 MRONJ con implantes				Grupo2 MRONJ sin implantes			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
ANGULO IZQUIERDO	1	25.00	25.00	-0.71	3	75.00	75.00	0.71
CUERPO DERECHO	1	25.00	50.00	0.00	1	25.00	50.00	0.00
CUERPO IZQUIERDO	2	50.00	100.00	1.00	0	0.00	0.00	-1.00

3.5.6. Relación entre *Tratamiento* y *Grupo*

Se realizado el análisis para estudiar la relación entre *Tratamiento* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=1).

	Grupo1 MRONJ con implantes				Grupo2 MRONJ sin implantes			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Colgajo microvascularizado de peroné	0	0.00	0.00	-0.71	1	25.00	100.00	0.71
Injerto microvascularizado de escápula	0	0.00	0.00	-0.71	1	25.00	100.00	0.71
Mandibulectomía segmentaria izquierda	0	0.00	0.00	-0.71	1	25.00	100.00	0.71
No tratamiento quirúrgico	0	0.00	0.00	-0.71	1	25.00	100.00	0.71
Placa de osteosíntesis	1	25.00	100.00	0.71	0	0.00	0.00	-0.71
Secuestrectomía + colgajo libre	1	25.00	100.00	0.71	0	0.00	0.00	-0.71
Secuestrectomía + mandibulectomía segmentaria	1	25.00	100.00	0.71	0	0.00	0.00	-0.71
Secuestrectomía + placa de reconstrucción	1	25.00	100.00	0.71	0	0.00	0.00	-0.71

3.5.7. Relación entre *Evolución* y *Grupo*

Se realizado el análisis para estudiar la relación entre *Evolución* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=1).

	Grupo1 MRONJ con implantes				Grupo2 MRONJ sin implantes			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Desfavorable	2	50.00	66.67	0.41	1	25.00	33.33	-0.41
Favorable	2	50.00	40.00	-0.32	3	75.00	60.00	0.32

3.6. Comparación Grupos 3 y 4

3.6.1. Relación entre *Desencadenante fractura* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Desencadenante fractura* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.333).

	Grupo3 Implantes sin MRONJ				Grupo4 Sin implantes y sin MRONJ			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
EXODONCIA DE MUELA DE JUICIO	0	0.00	0.00	-0.82	2	100.00	100.00	0.58
EXPLANTACION DE IMPLANTE	1	100.00	100.00	1.16	0	0.00	0.00	-0.82

3.6.2. Relación entre *Localización fractura* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Localización fractura* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=1).

	Grupo3 Implantes sin MRONJ				Grupo4 Sin implantes y sin MRONJ			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
ANGULO DERECHO	0	0.00	0.00	-0.58	1	50.00	100.00	0.41
ANGULO IZQUIERDO	0	0.00	0.00	-0.58	1	50.00	100.00	0.41
CUERPO DERECHO	1	100.00	100.00	1.16	0	0.00	0.00	-0.82

3.6.3. Relación entre *Tratamiento* y *Grupo*

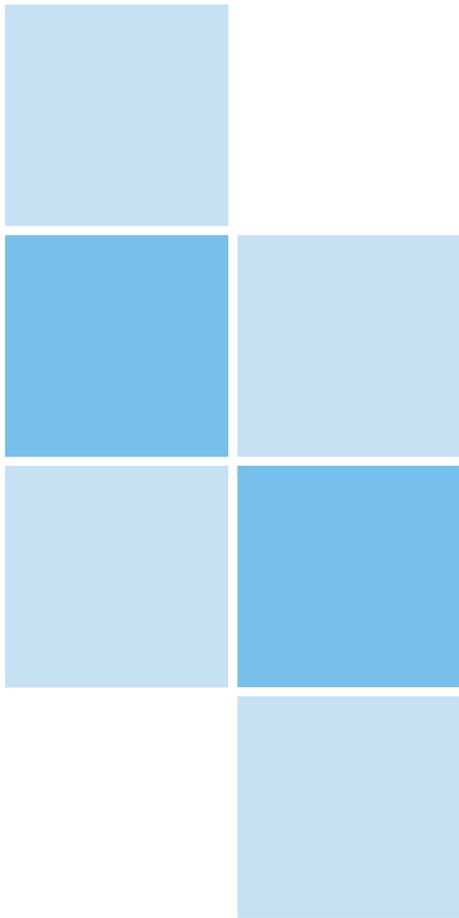
Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Tratamiento* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=1).

	Grupo3 Implantes sin MRONJ				Grupo4 Sin implantes y sin MRONJ			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
DIETA BLANDA	0	0.00	0.00	-0.58	1	50.00	100.00	0.41
PLACA DE RECONSTRUCCIÓN	0	0.00	0.00	-0.58	1	50.00	100.00	0.41
PLACA DE RECONSTRUCCION + INJERTO DE MENTON	1	100.00	100.00	1.16	0	0.00	0.00	-0.82

3.6.4. Relación entre *Evolución* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Evolución* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.333).

	Grupo3 Implantes sin MRONJ				Grupo4 Sin implantes y sin MRONJ			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Desfavorable	1	100.00	100.00	1.16	0	0.00	0.00	-0.82
Favorable	0	0.00	0.00	-0.82	2	100.00	100.00	0.58



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo