



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA



SEP – CENDEISS

Especialidad en Odontología General Avanzada

Trabajo Final de Investigación Aplicada

**Evaluación del conocimiento y manejo clínico de los
pacientes con bifosfonatos por parte de los odontólogos
en el primer nivel de atención de la C.C.S.S.**

Profesor tutor: Dr. Marco Vega

Sustentantes:

María Gabriela Alfaro Mora

Juan Ignacio Orozco Muñoz

Diciembre 2021

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio - San José, Costa Rica

Índice

Capítulo I

Introducción.....	6
Marco Teórico.....	7
Justificación y Planteamiento del Problema.....	14
Objetivos.....	15
Antecedentes.....	16

Capítulo II

Metodología.....	21
Resultados.....	23

Capítulo III

Discusión.....	31
Conclusiones.....	38

Anexos.....	40
-------------	----

Glosario.....	45
---------------	----

Bibliografía.....	48
-------------------	----



TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN

ESPECIALIDAD EN ODONTOLOGÍA GENERAL AVANZADA

Dra. Flor Jiménez Segura
Decana

Estimada señora:

Le informamos que el/la estudiante Juan Ignacio Orozco Muñoz, carné No. A84623, del Programa de Posgrado Especialidad en Odontología General Avanzada.

Aprobó

Reprobó

Su trabajo final de graduación el día 16 de diciembre 2021, titulado: "Evaluación del conocimiento y manejo clínico de los pacientes con Bifosfonatos por parte de los odontólogos en el primer nivel de atención de la C.C.S.S."

Se le concede mención honorífica

COMITÉ ASESOR

Nombre

Firma

No. Cédula

Dr. Marco Vega Quesada
Director
Trabajo Final de Graduación

1-0589-007

Dr. Rodolfo Gamboa Monte de Oca
Asesor

107060318

Dr. Jorge Ramírez Jiménez
Asesor

asistente emergencia

1-0650-0895

Dra. Kattia Rojas Jiménez
Representante Posgrado en OGA

16899659

Dr. David Lafuente Marín
Representante Posgrado en Odontología

Nota: En cada caso, firmarán el acta solamente los responsables de la actividad descrita.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Juan Ignacio Orozco Muñoz, con cédula de identidad 1-1441-0825, en mi condición de autor del TFG titulado Evaluación del conocimiento y manejo clínico de los pacientes con bisostatos por parte de los odontólogos en el primer nivel de atención de la C.C.S.S.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [X] NO * []

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Juan Ignacio Orozco Muñoz

Número de Carné: A84623 Número de cédula: 1-1441-0825

Correo Electrónico: juan.orozco.90@gmail.com

Fecha: 20-01-2022 Número de teléfono: 4951-3787

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Marco Vinicio Vega

Juan Ignacio Orozco Muñoz FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Capítulo I

Introducción

La osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (o MRONJ por sus siglas en inglés) se refiere a una afección caracterizada por la exposición del hueso de la mandíbula o el maxilar que persiste durante más de 8 semanas en un paciente que ha tomado o está tomando determinados medicamentos, principalmente bifosfonatos, y que no recibe radioterapia en los maxilares. La osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos (BIONJ) fue descrita por primera vez por Marx y Stern en 2002.

La MRONJ es una enfermedad rara pero bien documentada. Esta tiene un efecto negativo en la calidad de vida y puede resultar en una reducción del contacto social, dolor y dificultades masticatorias. Si bien es cierto que teóricamente la MRONJ puede presentarse en cualquier hueso del cuerpo, los maxilares constituyen el tejido óseo que presenta con mayor frecuencia esta patología según Ruggiero y Drew en 2007.

Los bifosfonatos son medicamentos de uso común en pacientes oncológicos, aunque su utilización para otras patologías como osteopenia y osteoporosis se ha ido introduciendo. Los médicos de cabecera que prescriben estos fármacos deben alentar a los pacientes a buscar una evaluación bucodental exhaustiva antes de comenzar cualquier curso de tratamiento que predisponga a la aparición de osteonecrosis. Luego, el odontólogo puede proporcionar la confirmación de la evaluación y cualquier tratamiento dental requerido antes de comenzar la terapia con medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos.

Los beneficios de prescribir bifosfonatos son importantes, pero conllevan riesgos orales bien documentados. Por lo tanto, es de suma importancia el manejo interdisciplinario de este grupo de pacientes y además de eso, que el personal de odontología tenga pleno entendimiento de las consecuencias que puede implicar el desconocimiento de estos medicamentos y sus efectos en el cuerpo humano.

Marco Teórico

Bifosfonatos

En el año de 1865, el Prof. Fleisch y colaboradores observaron que el pirofosfato llevaba cristales de fosfato para el calcio impidiendo la formación de cristales y disolución in Vitro. En colaboración con los Drs. Francis y Rusell, mostraron que los análogos de los pirofosfatos, bifosfonatos, denominados en la época como difosfonatos, interactuaban de forma similar al fosfato de calcio in Vitro, inhibiendo tanto la mineralización como la reabsorción ósea animal (Fleish et al., 1969).

En 1969 fue publicado por primera vez sobre los bifosfonatos en el Science and Nature. Veinte años más tarde estos elementos fueron utilizados en las drogas para disfunciones óseas (Fleish et al, 1969).

Los bifosfonatos presentan en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P) (Anexo 1). Esta estructura les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite fijarse con gran avidéz a la superficie de los cristales de hidroxiapatita con una rápida y eficiente unión del fármaco a la superficie mineral ósea. Su acción primordial consiste en inhibir la reabsorción ósea mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos (Eilemann et al, 1989).

Tienen una vida media prolongada, por ejemplo, la vida media del ácido alendrónico es de aproximadamente 10 años (Kahn et al., 1997). Por lo tanto, cuanto mayor sea la duración del tratamiento con medicación con bifosfonatos, mayor es el riesgo de desarrollar osteonecrosis. (Lo et al., 2010).

Mecanismo de Acción

Desde un punto de vista farmacológico, los bifosfonatos son un grupo de medicamentos con cualidades sumamente distintivas. La absorción intestinal de estos

fármacos es baja (1-5%), así como su vida plásmatica bastante corta, no superior a una hora. Sin embargo, su selectividad por el tejido óseo y su fijación en el mismo es muy elevada, con permanencia en el hueso de varios años dependiendo de las dosis y los tiempos de aplicación. (Hawkins F et al, 2000)

La acción sobre el metabolismo óseo que tienen los bifosfonatos se da concretamente en las lagunas de resorción ósea que son generadas por los osteoclastos. En estas zonas de mayor acidez por liberación de iones H^+ el tejido óseo comienza a liberar bifosfonatos que son absorbidos o “engullidos” por los osteoclastos. Una vez captado por fagocitosis, el fármaco se localiza en el citoplasma, la mitocondria y el núcleo de los osteoclastos. Existen autores que establecen una pérdida de estructuralidad del citoesqueleto de estas células, mientras que otros identifican una desaparición del borde rugoso celular encargado de la resorción ósea. Incluso se ha logrado identificar la apoptosis celular de los osteoclastos inducida por bifosfonatos, con contracción de la membrana y fragmentación nuclear. (Hawkins F et al, 2000)

La estructura molecular del compuesto específico determina su predilección por el tejido óseo y su potencia relativa. La segunda cadena ramificada es la principal responsable de que tan potente sea el bifosfonato. Esto implica que diferentes tipos de bifosfonatos pueden emplear en enfermedades o patologías distintas dependiendo del efecto concreto que se quiera conseguir. (Anexo 2)

Osteonecrosis de los maxilares relacionada con los bifosfonatos

La osteonecrosis es la exposición de hueso necrótico en los maxilares como un efecto secundario de la acción directa de los bifosfonatos (Anexo 2). Se observa con mayor frecuencia en pacientes que han sido tratados con bifosfonatos intravenosos y puede ocurrir espontáneamente (25%), pero por lo general aumenta el riesgo con procedimientos médicos y odontológicos. (Marx et al, 2005)

La osteonecrosis generalmente comienza en el hueso alveolar y luego se disemina hacia las mandíbulas (Ruggiero y Drew 2007). En 2003, Marx informó del primer caso de osteonecrosis de la mandíbula en 36 casos relacionados con ácido zoledrónico o pamidronato. Se observó exposición ósea dolorosa en la mandíbula o el maxilar que no respondía al tratamiento médico o quirúrgico.

El estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico mostró una mediana de tiempo hasta el inicio de 6 años en pacientes tratados con alendronato oral y 2,2 años en los tratados con ácido zoledrónico intravenoso. (Fung P et al, 2017).

La osteonecrosis por bifosfonatos tiene predilección femenina. (Ruggiero SL et al, 2009). Otros factores de riesgo incluyen inmunosupresión, quimioterapia concomitante, enfermedad dental preexistente, biológicos antiangiogénicos, tratamiento previo con bifosfonatos, corticoesteroides y tabaquismo. (Campisi G et al., 2014). El 68,1% de los casos son exclusivamente en mandíbula, 27,7% en maxilar, 4,2 % simultaneo en mandíbula y maxilar (Marx, RE, 2014). La zona retro molar mandibular con un 65,5% (Marx et al, 2005).

Otros medicamentos relacionados con osteonecrosis

Además de los bifosfonatos, existen otros medicamentos antirresortivos capaces de generar un proceso de osteonecrosis en el paciente. El antirresortivo más novedoso, el denosumab, es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la acción de los osteoclastos a partir de un mecanismo de acción distinto. El denosumab actúa uniéndose al receptor RANK en los osteoclastos, el sitio de unión para la molécula RANKL, liberada por los osteoblastos para estimular la función de los osteoclastos y la resorción ósea. (Hanley et al, 2012)

A pesar de que ambos medicamentos causan un aumento en la masa ósea del paciente, el denosumab no tiene una fijación directa al hueso y su vida media se estima en 26 días aproximadamente. Esto contrasta con el largo tiempo de acumulación que

pueden tener los bifosfonatos en el tejido óseo del paciente. El primer caso de osteonecrosis en un paciente que tomaba denosumab fue reportado por Taylor et al en el 2010. Aunque algunos autores reportan mayores tasas de MRONJ en pacientes que reciben denosumab que en pacientes que reciben bifosfonatos (Stopeck et al, 2016), no existe aún un claro consenso sobre la prevalencia de esta patología en estos pacientes. (Shibahara, 2019)

No se han reportado aun casos de osteonecrosis relacionada a medicamentos antiangiogénicos y terapias de reemplazo hormonal, aunque existe sospecha de que estos medicamentos podrían generar osteonecrosis por su mecanismo de acción. (Shibahara, 2019)

Terminología

La terminología para describir esta patología ha cambiado conforme han aumentado sus reportes en la literatura. La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales inicialmente la denominó “osteonecrosis de los maxilares relacionada a los bifosfonatos (BRONJ), mientras que la Asociación Dental Americana la denominó “osteonecrosis de los maxilares asociada a los bifosfonatos” (BAONJ). Otros términos que se han utilizado en algunas publicaciones incluyen osteoquimionerosis y necrosis avascular. (Amritraj, 2020)

Hasta el año 2014, el término más comúnmente utilizado para describir esta patología era “osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos” (BIONJ). En ese año, sin embargo, la AAOMS establece una terminología distinta: “osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos” (MRONJ). Esta definición es más amplia, ya que engloba también otros medicamentos que son capaces de generar una osteonecrosis de los maxilares distintos de los bifosfonatos. (Amritraj, 2020)

Incidencia

La incidencia de padecer osteonecrosis se ve afectada por la indicación de medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos. A los pacientes de oncología a los que se les hayan recetado para el tratamiento de sus tumores, normalmente se les recetarán fármacos de mayor potencia. En consecuencia, la incidencia de osteonecrosis es mayor. Teniendo en cuenta la evidencia de las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos controlados aleatorios realizados de manera adecuada, la incidencia de desarrollar osteonecrosis en esta cohorte de pacientes es del 1%. Este es un valor estimado y puede variar según el fármaco administrado y el tipo de cáncer para el que se está tratando al paciente. Hay menos literatura publicada sobre el uso de medicación antiangiogénica y se estima que la incidencia actual en este grupo, por ejemplo, es del 0,2% en pacientes tratados con bevacizumab (Guarneri et al., 2010).

Factores de riesgo

El riesgo de Osteonecrosis con cirugía dentoalveolar, enfermedad periodontal, trauma y dentaduras postizas mal ajustadas aumenta significativamente (Pazianas et al. 2007). Además, existe un mayor riesgo en pacientes que toman corticosteroides, atribuida al efecto inmunosupresor de los corticosteroides. Se cree que la cicatrización lenta de las heridas y los cambios en la microflora oral aumentan el riesgo de desarrollar una infección oral y, posteriormente, osteonecrosis (Saad et al. 2012).

También se ha relacionado la deficiencia de vitamina D (Hokugo et al. 2010). Se pueden considerar factores demográficos; la edad se ha identificado de manera variable como un factor de riesgo, al igual que los factores de estilo de vida y de comportamiento como la obesidad o el tabaco (Migliorati et al. 2009).

Es importante también tener en cuenta que la Osteonecrosis puede desarrollarse en pacientes que nunca han recibido bifosfonatos (Almazrooa y Woo 2009).

Diagnóstico

Al diagnosticar a un paciente con osteonecrosis de la mandíbula, todas de los siguientes cinco criterios deben cumplirse (Ruggiero et al., 2014):

1. El paciente se presenta con hueso expuesto o hueso que se puede sondear a través de una fístula: ya sea por vía intraoral o extraoral.
2. El hueso ha estado expuesto durante al menos 8 semanas dentro de la región maxilofacial.
3. El paciente tiene antecedentes de uso de fármacos antirresortivos o antiangiogénicos.
4. No hay antecedentes de pacientes de radioterapia de cabeza y cuello.
5. No hay enfermedad metastásica reconocible en la región de la cabeza y el cuello.

Tratamiento

Actualmente, no existe un tratamiento efectivo y definitivo para los casos de osteonecrosis. Aun así se aplican diversas técnicas con el fin de mejorar la situación de cada paciente de acuerdo al estadio en el que se encuentran (anexo 3). Algunos responden con antibioterapia, siendo útil las penicilinas asociadas con inhibidores de la penicilinas, junto con irrigaciones locales con clorhexidina al 0,12% y desbridamientos menores de secuestros óseos. En esta técnica el hueso necrótico debe ser removido hasta el área donde el tejido óseo estuviese con presencia de vascularización (Migliorati 2005).

Otro esquema antibiótico incluye suspender el uso de bifosfonatos y remoción del secuestro óseo con el uso de antibioterapia incluyendo clindamicina por 2 semanas, amoxicilina y clavulánico por 2 semanas y penicilina G benzatina hasta la regresión del cuadro clínico (Dimitrakopoulos, 2006).

Existen también otros casos donde el tratamiento consiste en el seguimiento del paciente en ausencia de intervención quirúrgica. De esta manera, el paciente deberá hacer uso de antimicrobiano durante la fase aguda, asociado a enjuagues bucales de uso continuo intentando disminuir posibles infecciones de este tejido óseo expuesto. La remoción del hueso necrótico puede en algunas situaciones agravar el cuadro clínico. Estudios recientes han asociado factores de crecimiento como plasma rico en plaqueta durante esta técnica con la finalidad de estimular la angiogénesis y reparación del tejido óseo local. En este procedimiento todo el hueso alveolar es removido, restando solamente el componente basal. Posteriormente es colocado el plasma rico en plaquetas y finalmente se sutura la mucosa. (Curi, 2007).

Justificación y planteamiento del problema

Los bifosfonatos son un medicamento con una creciente popularidad en períodos recientes. Si bien los que poseen mayor potencia suelen reservarse para su uso dentro de la práctica oncológica por parte de los especialistas respectivos, se ha diseminado la utilización de otros fármacos de esta familia en pacientes con osteoporosis. Es, por tanto, cada vez mayor la cantidad de médicos generales que ha empezado a recetar este fármaco a la población.

Existen múltiples reportes en la literatura sobre la incidencia y la prevalencia de esta patología, sin llegar a un consenso general. Aunque la osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos tiene una incidencia variable, la enfermedad tiene un mal pronóstico y puede afectar gravemente la calidad de vida del paciente.

Dentro de la atención hospitalaria se puede apreciar que en ocasiones los pacientes atendidos por el primer nivel de atención que reciben bifosfonatos o que van a comenzar a recibirlos no son abordados tempranamente, no son sometidos a los procedimientos preventivos necesarios para evitar el desarrollo de una osteonecrosis, o se realizan tratamientos que predisponen al origen de esta patología una vez que el paciente ya comenzó a recibir estos fármacos. No es inusual que a la consulta hospitalaria se presenten pacientes con situaciones dentales críticas que pudieron haber sido previstas por un odontólogo y que no fueron resueltas antes de iniciar la terapia con bifosfonatos, complicando el manejo de las mismas e incrementado el riesgo de osteonecrosis en la paciente.

Es dentro de este panorama que se plantea la necesidad de mejorar el manejo de estos pacientes por parte de los odontólogos tratantes en el primer nivel, ya que generalmente son los primeros que pueden abordar a estos pacientes a nivel bucodental.

Objetivos

Objetivo General

- Evaluar el abordaje bucodental que se realizan los odontólogos del primer nivel de atención de la C.C.S.S. al atender pacientes que son o han sido tratados con bifosfonatos.

Objetivos Específicos

- Valorar cuál es el grado de conocimiento de los odontólogos del primer nivel de atención de la CCSS sobre las mejores prácticas clínicas en la atención de pacientes que han sido tratados con bifosfonatos.
- Enlistar cuáles son los tratamientos dentales que los odontólogos del primer nivel de atención de la C.C.S.S. realizan en pacientes que serán o están siendo tratados con bifosfonatos, en que momento, así como aquellos que no se recomiendan.
- Determinar si los odontólogos del primer nivel de atención de la C.C.S.S. conocen y están familiarizados con otros fármacos que también puede ocasionar MRONJ en un paciente.

Antecedentes

La aparición de nuevas terapias en el campo médico siempre conlleva un periodo de aprendizaje y adaptación por parte de los responsables clínicos. Desde el reporte inicial de la posible asociación entre bifosfonatos y osteonecrosis en el año 2002, estos medicamentos empezaron a estudiarse a mayor profundidad. Dada la afectación de los huesos maxilares que empezaba a ser aparente en estos pacientes, el entendimiento y manejo de estos medicamentos comenzaría a ser crítico para los odontólogos.

Uno de los primeros estudios sobre el conocimiento y actitudes que tenían los odontólogos y los estudiantes de odontología con respecto a los bifosfonatos fue elaborado por López et al en el 2009. En este estudio transversal se aplicó un cuestionario a 60 estudiantes de odontología y 60 odontólogos establecidos en la región de Murcia, España, donde se realizaban preguntas sobre principios activos y nombres comerciales de bifosfonatos, factores de riesgo y tratamiento que realizarían a estos pacientes. En total, 30 estudiantes (50%) y 41 odontólogos (68,36%) lograron identificar factores de riesgo asociados a la BRONJ. Solo 8 estudiantes (13,33%) y 20 odontólogos (33,33%) supieron cómo tratar la BRONJ una vez instaurada.

A nivel de Costa Rica, Lorz y colaboradores condujeron una investigación titulada "Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: ¿cuánto sabe el odontólogo general en Costa Rica?" en el año 2013. Atendiendo a la necesidad de saber si el desconocimiento de los odontólogos en el país podría estar generando la aparición de casos de osteonecrosis, los investigadores enviaron una encuesta escrita para realizársele a los asistentes al 8vo Congreso Nacional de Odontólogos en un muestreo sistemático al azar, realizado en agosto de 2012, en San José, el cual contempló preguntas relativas a la terapia con bisfosfonatos, tratamientos y conocimiento de medicamentos. De 327 encuestados, 83% refiere saber lo que es la ONMIB y 86% aduce saber lo que son los bifosfonatos. Alrededor de 2% de los entrevistados realizaría exodoncias y cirugías a pacientes afectados por esta patología.

Los profesionales con mayor cantidad de años de práctica indicaron estar dispuestos a realizar más tratamientos de diversa índole en pacientes con terapia de bifosfonatos.

En otros países existen investigaciones similares que también apuntan a evaluar el conocimiento que tienen los odontólogos de estos fármacos y sus efectos. En el año 2015 Baptistella y Lima conducen un estudio cuyo objetivo era evaluar el nivel de conocimiento de los dentistas y estudiantes de odontología brasileños sobre bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. 104 dentistas y 100 estudiantes fueron seleccionados al azar para completar un cuestionario. El cuestionario estaba estructurado en la información principal sobre bifosfonatos y los factores de riesgo para desarrollar osteonecrosis. Cerca del 75% de los encuestados desconocían el principal bifosfonato incluido en el cuestionario. Más de la mitad fue incapaz de determinar la BRONJ como un efecto secundario oral asociado al uso de bifosfonatos. Resultados similares se obtuvieron en un estudio conducido en Roma, Italia por Rosella et al en el año 2017. 98 estudiantes de odontología estuvieron de acuerdo en completar un cuestionario anónimo. El cuestionario preguntaba sobre bifosfonatos, factores de riesgo y prevención de osteonecrosis, así como otras drogas relacionadas con el padecimiento. En total el 50% fue incapaz de reconocer el nombre comercial o el principio activo de algún bifosfonato. El conocimiento sobre cómo realizar procedimientos invasivos en paciente con bifosfonatos tampoco era bueno.

Existen también estudios que buscan evaluar el efecto de una intervención o capacitación de los odontólogos con respecto al tema. En abril del 2011, por ejemplo, se publicó en Escocia la guía titulada "Manejo de la salud oral en pacientes que reciben bifosfonatos". 3 años después, Bonetti y colaboradores enviaron una serie de cuestionarios a 3 grupos de dentistas en 3 momentos: 2 meses antes de la publicación, 10 meses después y 22 meses después. La cantidad de respuestas (n:420) se analizó bajo herramientas estadísticas. El objetivo de este estudio era evaluar si el conocimiento y la práctica de los dentistas cambió después de la publicación de la guía. Después de analizar los resultados de los tres períodos de tiempo, se determinó que el mayor efecto de la guía se puede apreciar a los 10 meses de la publicación,

encontrando peores niveles de manejo clínico correcto en la revisión de 22 meses. Por lo tanto, existe una mayor necesidad de fortalecer la distribución de la información sobre bifosfonatos.

En el mismo año, Tanna y Steele hicieron un estudio para evaluar el grado de conocimiento sobre el tema de los odontólogos generales en Londres. Para ello, un total de 129 odontólogos generales fueron encuestados en cuanto a su conciencia de la MRONJ y sus causas. Más del 90% de los encuestados no conocían medicamentos capaces de generar MRONJ fuera de los bifosfonatos. Solamente el 40% de los odontólogos se sentían cómodos tratando estos pacientes, la gran mayoría aduciendo una carencia de protocolos accesibles y claros.

En 2018, Escobedo et al publicaron un estudio llamado “Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: una encuesta de conocimientos, actitudes y prácticas entre dentistas del principio de Asturias (España)”, cuyo objetivo era investigar los conocimientos y capacidades de los odontólogos y estudiantes de odontología en su último año de estudio en relación con los factores de riesgo de la osteonecrosis de mandíbula relacionada con la medicación. Se hizo mediante un cuestionario y se dividió en tres grupos: odontólogos que trabajan en el sector público de salud (#32), odontólogos que trabajan únicamente en el sector privado (#136) y estudiantes en su último año (#38). Se evaluaron las diferencias entre odontólogos en función del número de años de práctica, la actividad (pública o privada) y el área de especialidad. Como resultado se dio que los estudiantes obtuvieron una puntuación más alta que los odontólogos de práctica privada. No se conocieron diferencias significativas entre los estudiantes y los odontólogos del sector público ni de estos últimos y los del sector privado. Además, los odontólogos con más de 20 años de experiencia obtuvieron puntuaciones inferiores a la media, sobre todo si trabajan en el sector privado.

En el 2020, Vathsala et al publicaron un estudio llamado “Conciencia sobre la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con los medicamentos entre los

profesionales de la odontología: un estudio multicéntrico” en India, cuyo objetivo era evaluar el conocimiento que tienen los odontólogos para poder identificar rápidamente a los pacientes en riesgo de sufrir osteonecrosis por medicamentos y manejar de manera eficiente la afección. Para esto se envió un cuestionario autoadministrado en línea a todos los dentistas de seis escuelas de odontología a través de formularios de Google. En total se envió a 570 odontólogos de los cuales se obtuvieron 234 respuestas. La mayoría, 83,3% tenían conocimiento del concepto de osteonecrosis, el 61,5% sabían de las indicaciones clínicas de los bifosfonatos, el 72,2% del mecanismo de acción, sin embargo, el 68,4 no sabían sobre los factores de riesgo relacionados con los bifosfonatos. El estudio concluyó en la necesidad de difundir más información entre la comunidad dental, además de los profesionales de salud encargados de ver estos pacientes en los servicios de salud.

En el 2020 también, Sadeq Ali et al, publicaron un estudio llamado “Conocimientos y opiniones de dentistas sauditas sobre el tratamiento dental de pacientes sometidos a bifosfonatos”, cuyo objetivo fue evaluar el nivel de conocimiento entre los profesionales de odontología en Arabia Saudita sobre la osteonecrosis por bifosfonatos. Para esto se realizó un cuestionario autoadministrado que incluía preguntas cerradas sobre bifosfonatos y osteonecrosis a una muestra de conveniencia. Se encuestaron 670 odontólogos. Se determinó que en general mostraron un nivel insuficiente de conocimiento de la osteonecrosis, solo el 70 % había oído hablar sobre esta, menos del 50% reconoció los factores de riesgo y las características clínicas de la enfermedad. La mayoría tampoco conocía el enfoque de tratamiento correcto. Los especialistas encuestados mostraron un conocimiento mucho mejor que los odontólogos generales.

Capítulo II

Metodología

Para realizar este estudio, se aplicó un cuestionario con 15 preguntas relacionadas a los odontólogos generales del primer nivel de atención de la C.C.S.S. El cuestionario consiste de dos partes: la primera donde se detallan datos del odontólogo como edad, años de egreso de la universidad y región donde labora, y la segunda parte, donde se efectúan preguntas relacionadas con la naturaleza de los bifosfonatos, sus indicaciones, manifestaciones clínicas, factores de riesgo asociados al desarrollo de osteonecrosis y manejo clínico (tratamientos que realizarían a esta población). El cuestionario fue aplicado vía telefónica. Las preguntas que se aplicaron en este cuestionario fueron abiertas, es decir, el odontólogo entrevistado debía formular la respuesta completamente, sin que se le presentasen una lista con opciones de las cuales escoger, o preguntas de afirmar o desestimar un enunciado.

Población y Muestra

La población total de estudio (todos los odontólogos generales en el primer nivel de atención) es de 451 odontólogos. Se decidió estudiar una muestra de esta población, la cual consistía en 113 odontólogos generales. El intervalo de confianza con esta muestra es de 95% y el margen de error de 0.5. Debido a que los odontólogos del primer nivel están divididos por regiones, se realizó un muestreo aleatorio por conglomerados, donde cada región actúa como un conglomerado distinto y del cual se escoge una muestra proporcional representativa.

Para la elección de los elementos que componen la muestra, se asigna un número al azar a cada uno de los individuos de la población. Luego se escoge un número al azar dentro de ese rango y se intenta contactar a la unidad correspondiente a ese número. Si no hay respuesta, el elemento regresa a la población y se vuelve elegir un número al azar, de modo que el mismo odontólogo puede ser elegido nuevamente. Solo se retiran del conglomerado y pasan a ser parte de la muestra si logran ser entrevistados. Este proceso se repitió en todas las regiones hasta alcanzar

el número de elementos requerido para conseguir los valores de confianza indicados anteriormente.

Tipo de estudio

El estudio es de tipo mixto (cualitativo y cuantitativo) transversal, con una única aplicación del instrumento (cuestionario) para la recolección de la información concerniente al conocimiento y manejo clínico que hacen los odontólogos del primer nivel de los pacientes con bifosfonatos. Por este motivo, la naturaleza del trabajo sería descriptiva y observacional o no experimental.

Criterios de inclusión

Para realizar este trabajo de investigación, se formulará y aplicará un cuestionario a los odontólogos que trabajen en el primer nivel de atención de la C.C.S.S. De este modo, los criterios de inclusión para el estudio serían los siguientes:

1. Odontólogos que trabajen en el primer nivel de atención de la C.C.S.S. que autoricen y consientan participar en el estudio.
2. Graduados de cualquier universidad nacional o extranjera debidamente acreditada.
3. Odontólogos practicantes sin importar la cantidad de años de haberse graduado y/o incorporado al Colegio de Cirujanos Dentistas.

Criterios de exclusión

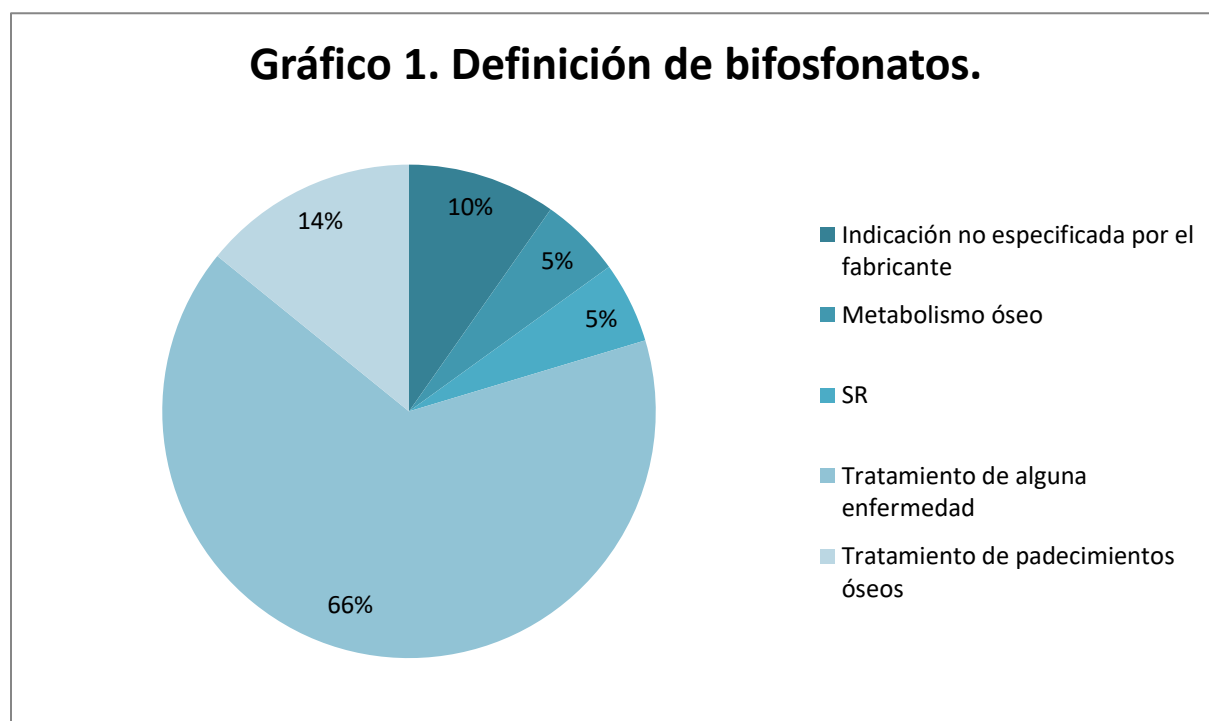
Los siguientes parámetros serán utilizados como criterios de exclusión para el estudio:

1. Participantes que no autoricen su participación en el estudio.
2. Datos o cuestionario incompleto.

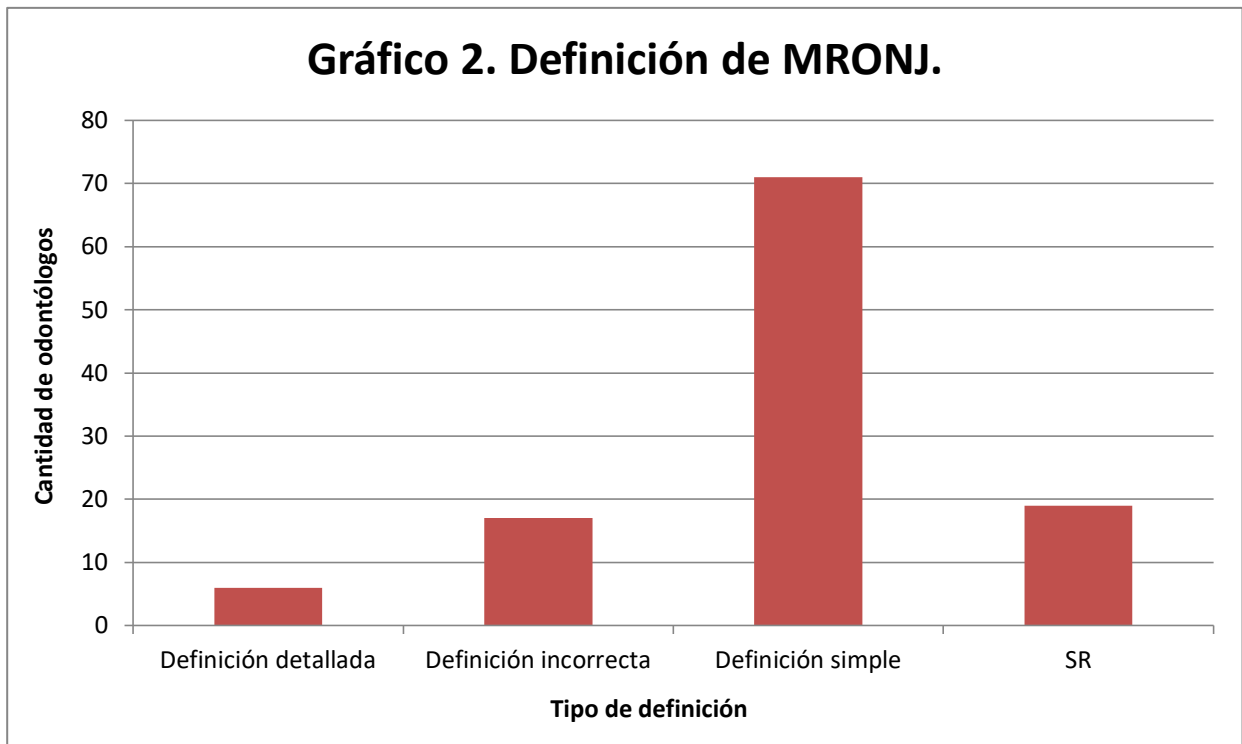
Resultados

El cuestionario fue evaluado y aprobado por la Coordinación Nacional de Odontología y la Dirección de Red de Servicios de Salud, y se contó con su aval para la aplicación del mismo en la población de estudio. El mismo se aplicó a 113 odontólogos pertenecientes al primer nivel de atención de la C.C.S.S. por vía telefónica. Fueron entrevistados 65 mujeres y 48 hombres, distribuidos entre las 7 regiones en las que se encuentra dividida la seguridad social. El promedio de edad fue de 41,42 años mientras que el promedio de años de experiencia de los odontólogos fue de 15,56 años.

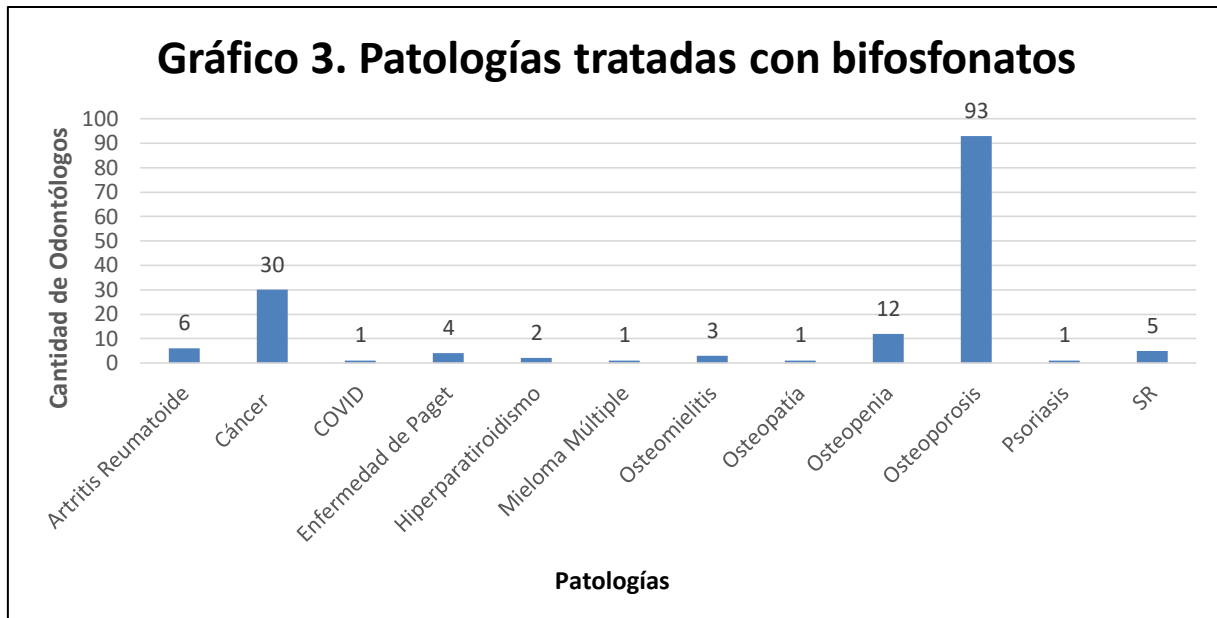
Se preguntó a los odontólogos si sabían que es un bifosfonato. 109 odontólogos (96,46%) afirman saber que era un bifosfonato. Sin embargo, solamente 6 de estos 109 sujetos de estudio sabía que se trataba de un medicamento que altera el metabolismo óseo. 16 de ellos lo relacionaron al tejido óseo pero sin establecer una relación clara, y 11 odontólogos contestaron con indicaciones que no especificadas en los prospectos o por las casas comerciales productoras de estos medicamentos.



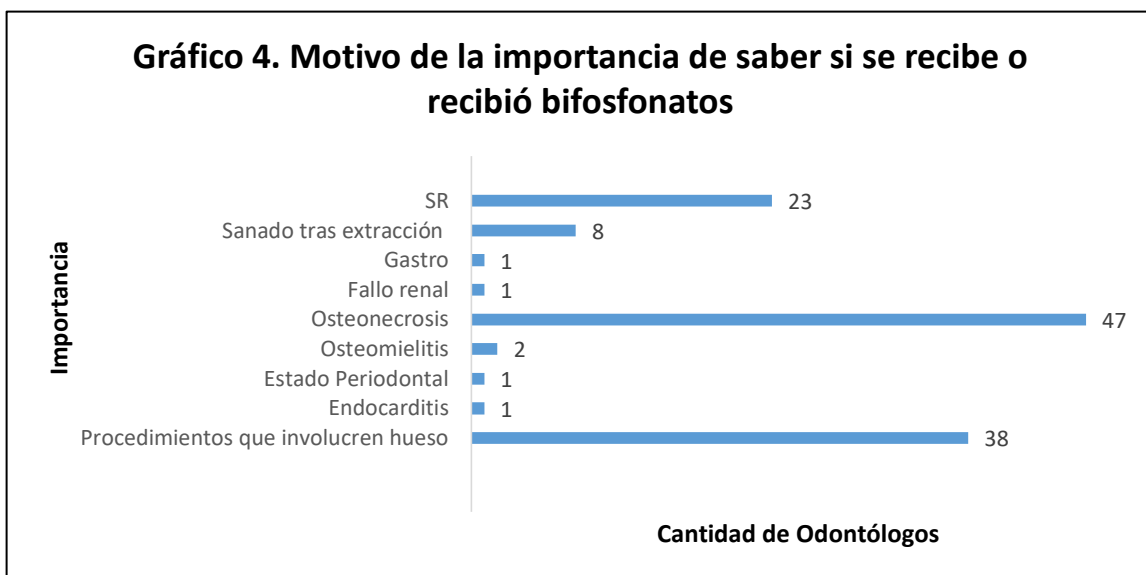
En cuanto a la osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos (MRONJ), 15 odontólogos indicaron que desconocen la patología. De los 98 que afirmaron conocerla, 64 odontólogos la definieron de manera sencilla o teleológica, y solamente 6 entrevistados describieron con detalle la fisiopatología de la enfermedad, de acuerdo a la definición establecida por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS).



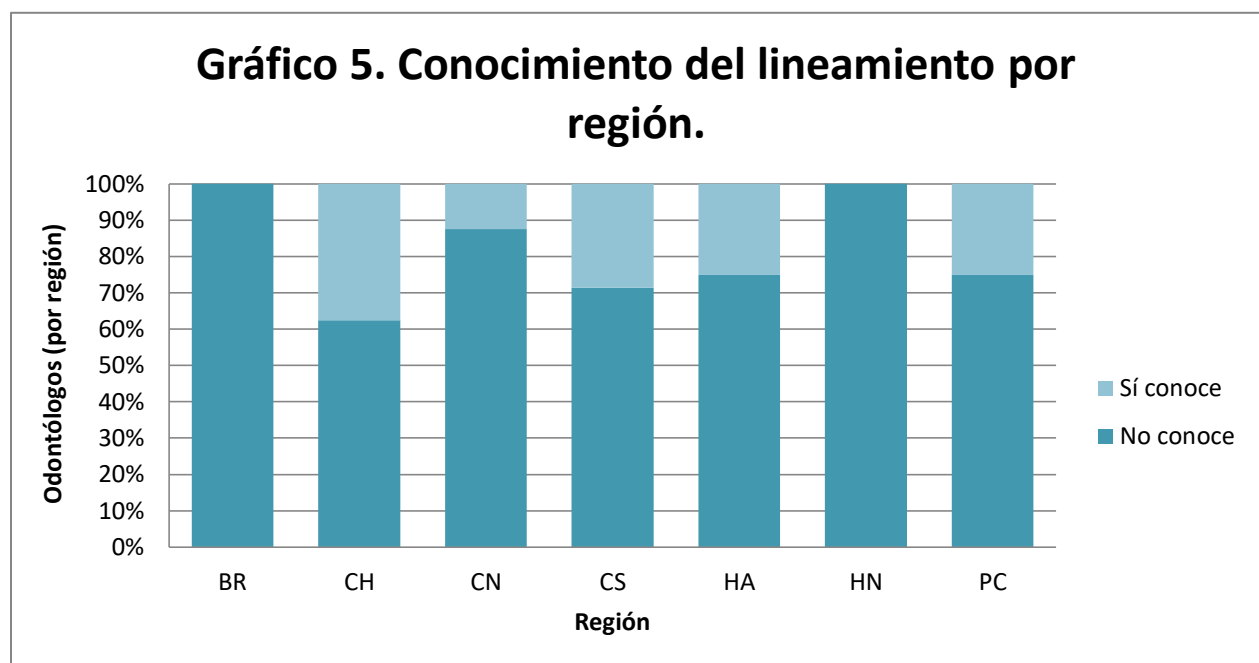
A los encuestados se les preguntó también si conocían cuales patologías son tratadas con los bifosfonatos. A esta pregunta, los entrevistados contestaron que los bifosfonatos eran utilizados para las siguientes condiciones: 93 odontólogos (86%) dijo que para osteoporosis; 30 odontólogos (28%) para cáncer; 4 odontólogos (0,4%) para enfermedad de Paget y 1 odontólogo para mieloma múltiple (0,1%). Equivocadamente 12 odontólogos (11 %) dijeron que los bifosfonatos eran utilizados para tratar la osteopenia; 6 odontólogos (0,5%) para la artritis reumatoide, 3 odontólogos (0,3%) aseguran que sirve para la osteomielitis; 2 odontólogos (0,2%) para hiperparatiroidismo; un odontólogo (0,1%) para cada una de osteopatía, psoriasis y covid-19.



A los odontólogos de primer nivel que fueron encuestados se les preguntó si era importante preguntar a un paciente si utilizan o utilizaron bifosfonatos, de los cuales 107 odontólogos (94,6 %) respondieron que era necesario. A estos se les preguntó el motivo, a lo que 47 odontólogos (44%) dijeron que era para valorar el riesgo de osteonecrosis; 38 odontólogos (35%) dijeron que era necesario si se deben hacer procedimientos que involucren hueso; 8 odontólogos (0,7%) establecen que es para promover un adecuado sanado tras una extracción.

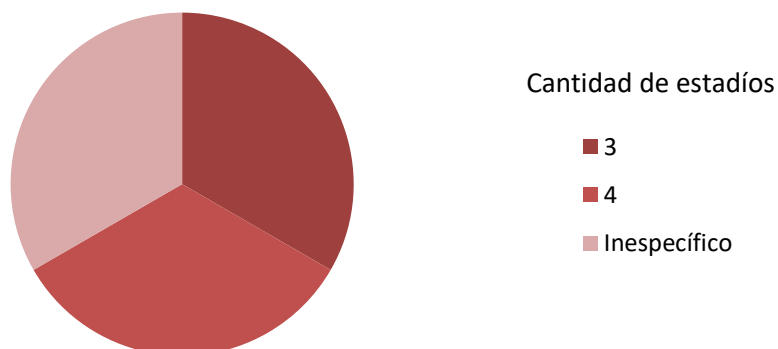


Los aspectos primordiales de la consulta a pacientes con bifosfonatos están detallado en el “Lineamiento sobre la atención clínica de pacientes con tratamiento de medicamentos que alteran el metabolismo óseo (bifosfonatos) en los servicios de Odontología.” Se decidió indagar sobre el conocimiento por parte de los odontólogos de la C.C.S.S. de este lineamiento. Analizando los resultados por región, la mayoría de los odontólogos afirma no conocer el lineamiento, siendo la región Chorotega (37,5%) donde más entrevistados indican que sí lo conocen.



Otro dato que fue recolectado es la cantidad de odontólogos que conocían los estadios en los que se clasifica la MRONJ, según el Lineamiento Código **M.GM. DDSS. ARSDT-OD.310519**. Solamente 12 individuos de todos los entrevistados afirmaron conocer los estadios en los que se clasifican los diferentes grados de severidad que pueden manifestar clínicamente estos pacientes. De los mismos, solamente el 33,33% sabía que existen 4 estadios de clasificación para la enfermedad según el Lineamiento.

Gráfico 6. Conocimiento sobre estadíos de MRONJ.

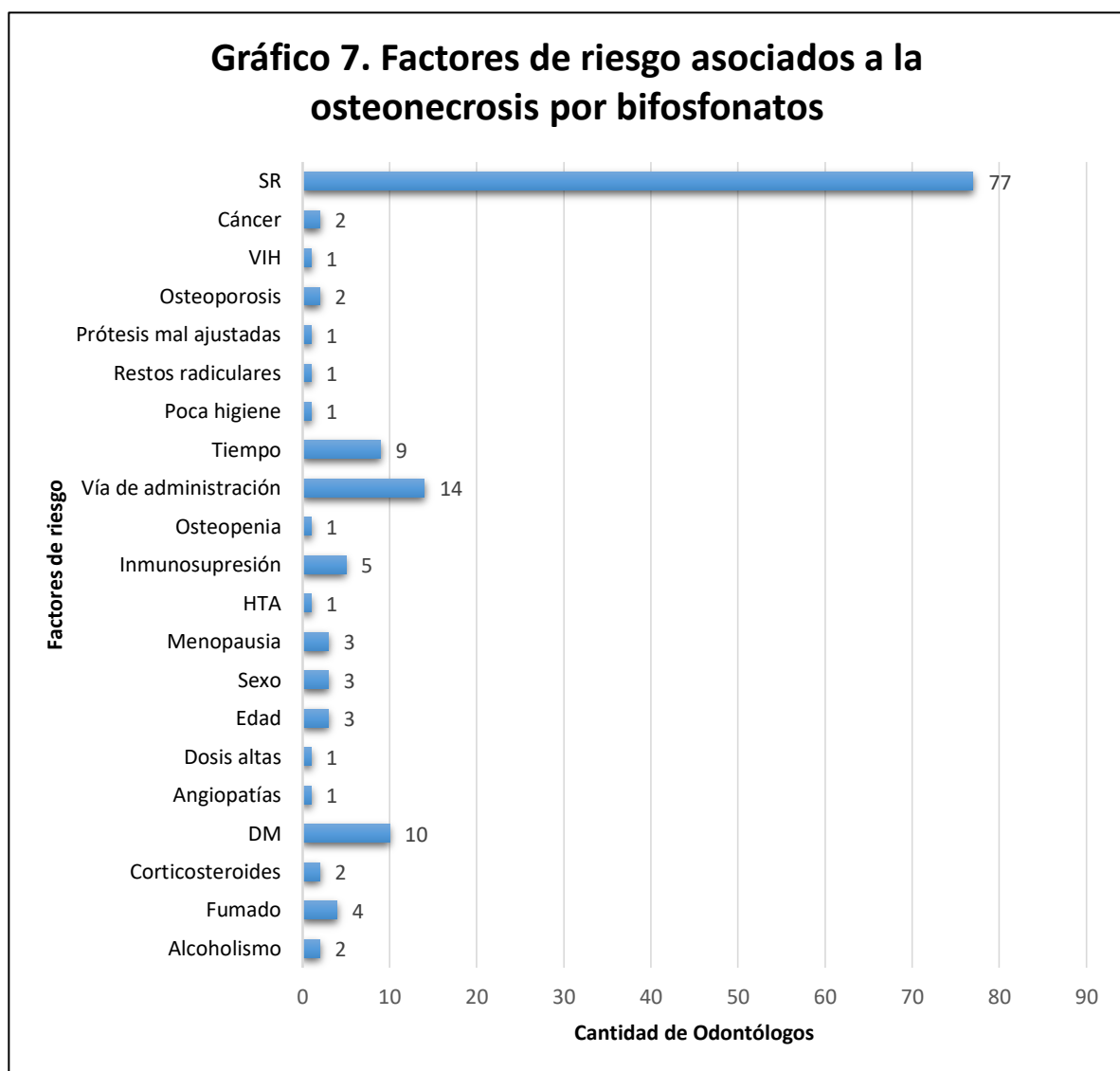


Se preguntó a los odontólogos acerca de los procedimientos que ellos sí realizarían o no realizarían a los pacientes que reciben bifosfonatos. La mayoría de los cuestionados estarían de acuerdo en realizar operatoria (90,82%), raspados (75,22%), coronas y puentes (69,72%), prótesis removibles (84,48%) y endodoncias (72,47%) en esta población. Por el contrario, solo una pequeña parte de los entrevistados afirmó que realizaría extracciones (20,18%), ortodoncia (22,93%) o colocación de implantes (6,42%).

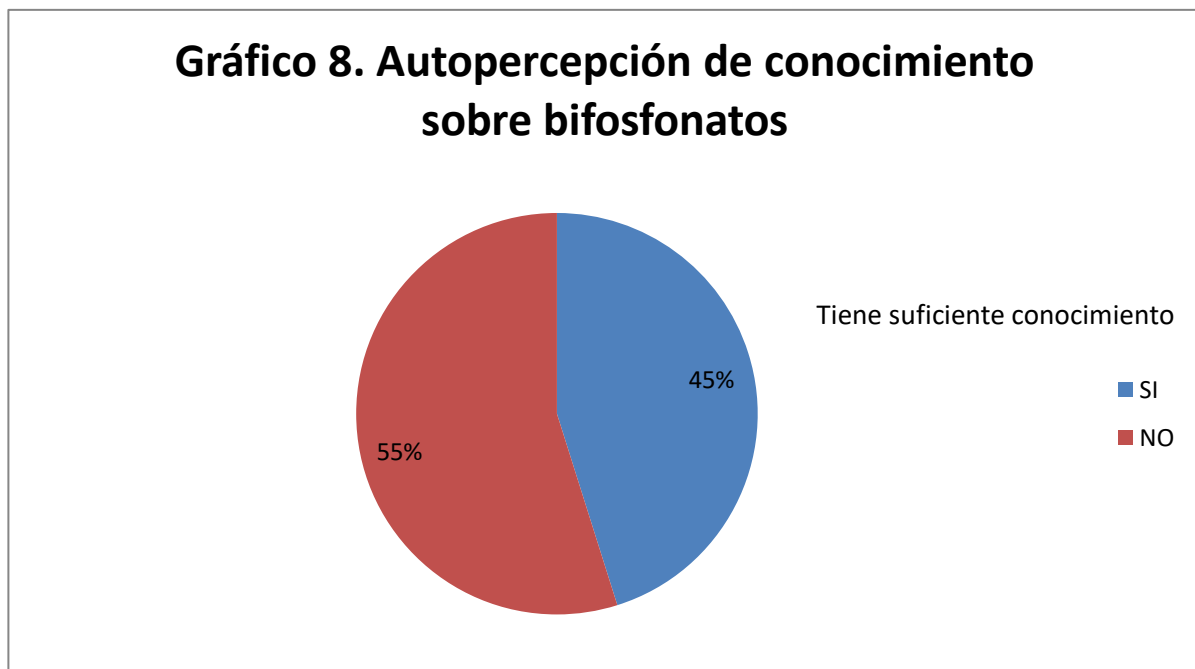
Cuadro 1. Realización de procedimientos dentales en pacientes con bifosfonatos

Procedimiento	Sí lo realizaría	No lo realizaría
Operatoria	99	10
Raspados	82	27
Exodoncia	22	87
Ortodoncia	25	84
Implantes	7	102
Coronas y puentes	76	33
Prótesis removibles	91	18
Endodoncia	79	30

En la entrevista telefónica también se indicaron una serie de medidas o condiciones que se valorarían al momento de realizar estos procedimientos. De todos los que afirmaron que realizarían raspados, el 36,58% indicó que solamente realizarían el tratamiento de manera supragingival y el 11% bajo cobertura antibiótica. Para realizar exodoncias los odontólogos indicaron medidas similares (cobertura antibiótica: 23% / interconsulta o visto bueno: 23%), así como para realizar endodoncias (cobertura antibiótica: 5% / interconsulta o visto bueno: 6,32% / cuidado de no lesionar periápice: 6,32%).



La mayoría de los odontólogos entrevistados (n: 76, 67%) contestó no conocer los factores de riesgo asociados a la posibilidad de desarrollar MRONJ. De los 37 odontólogos (33%) que afirmaron conocer algún factor, 14 odontólogos (38%) dijeron que la vía de administración es un factor de riesgo importante; 10 odontólogos (27%) dijeron que la diabetes lo era; 9 odontólogos (24%) que el tiempo de administración del medicamento; 5 odontólogos (13%) si el paciente era inmunosuprimido y 4 odontólogos (10%) que era el fumado.



Con respecto al conocimiento que tienen los odontólogos del primer nivel de la C.C.S.S. sobre otros fármacos que estén relacionados a la aparición de MRONJ en un paciente, tan solo 9 (7,96%) afirmó conocer alguno, con 6 indicando alguna especie de medicamento para quimioterapia en oncología, 2 indicando corticoesteroides y 1 indicando calcio iónico. De toda la muestra seleccionada para el estudio, 62 odontólogos (54,86%) informaron que percibían no tener suficiente conocimiento para atender a pacientes que reciben o van a recibir prontamente bifosfonatos.

Capítulo III

Discusión

Como fármacos asociados a la posibilidad de desarrollar una patología con un alto grado de morbilidad y de afección al nivel de vida del paciente, se han realizado alrededor de distintos países múltiples estudios para evaluar el grado de conocimiento que tienen los profesionales de la salud dental con respecto a ellos. Desde el primer reporte de caso clínico por Marx en el año 2003, las diferentes escuelas e instituciones de enseñanza odontológica han comenzado a educar a sus estudiantes sobre estos medicamentos y sus efectos.

En Costa Rica el primer estudio de este tipo lo realiza Lorz et al en el año 2013, aplicando un cuestionario a 327 odontólogos que asistieron al 8vo Congreso Nacional de Odontología en el país. En nuestra investigación se obtuvieron resultados muy similares en cuanto a la afirmación de conocer los bifosfonatos y la MRONJ (96,46% afirman conocer los bifosfonatos y el 86,72% afirma conocer la MRONJ mientras que Lorz reporta 86% y 83% de conocimiento sobre estos temas respectivamente). Esto indica que incluso en la población de odontólogos con mayor cantidad de años de egreso y de ejercicio profesional hay un alto grado de conocimiento al menos de los términos y las generalidades con respecto a los bifosfonatos y la MRONJ, lo cual indica una buena distribución de este conocimiento en el país. Sin embargo, Lorz también indica que existe un alto grado de desconocimiento de las patologías en las que se emplean estos medicamentos, lo cual es similar a los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde muy pocos odontólogos conocían otras condiciones además de la osteoporosis que se tratan con bifosfonatos. Otro aspecto importante es que todos los entrevistados en el estudio de Lorz et al indicaron que desean recibir más información con respecto al tema de bifosfonatos y MRONJ, mientras que en nuestro estudio el 54,86% de los entrevistados consideró su conocimiento con respecto al tema insuficiente, y muchos de ellos indicaron que también les gustaría educarse en un mayor grado en el tema.

Sin embargo, en muchos estudios de otros países se evidencia una realidad similar en cuanto a este conocimiento. En el año 2017 Tanna et al reporta que una muestra de odontólogos del Reino Unido (n: 129) definió la osteonecrosis de una manera correcta aunque por lo general simple en 62% de los entrevistados, lo cual es similar a los resultados de nuestro estudio (61,94%), la gran mayoría también dando definiciones simples como “hueso muerto” o “muerte del hueso”. Por otra parte en el año 2015 en Brazil, Lima et al reportan que aplican un cuestionario similar (n: 104), y que más de la mitad de los entrevistados (56,7%) de su estudio no conocía los posibles efectos secundarios, entre ellos la osteonecrosis, asociada al consumo de bifosfonatos. Esto contrasta drásticamente con nuestros resultados, evidenciando un pobre conocimiento sobre MRONJ y los medicamentos que pueden estar relacionados a su aparición.

En el estudio de Tanna et al del 2017, los autores reportan que la mayoría de los entrevistados (97,67%) desconocían otros fármacos aparte de los bifosfonatos que pudiesen estar relacionados con la MRONJ. Una gran parte de estos odontólogos indicó radioterapia como un posible agente causal. Sin embargo, por no tratarse de un fármaco y por ser la osteorradionecrosis una patología con un mecanismo de acción sumamente diferente aunque clínicamente sea parecida a la MRONJ, estas respuestas no se tomaron en cuenta, lo mismo que para nuestro estudio donde no se tomó en cuenta la radioterapia como respuesta posible a esta pregunta. Sin embargo, es importante denotar que existe un conocimiento, aunque no haya sido el enfoque principal de este estudio, con respecto a los efectos negativos que puede tener la radioterapia de cabeza y cuello en el desarrollo de procesos patológicos óseos en un paciente. Otro punto que se debe rescatar es que al menos el 2,33% de los odontólogos del estudio de Tanna indicaron que conocían el denosumab y su posible relación con la aparición de MRONJ. En nuestro estudio ninguno de los participantes conocía el denosumab, un anticuerpo monoclonal ligando de RANKL, el cual actúa inhibiendo la activación de osteoclastos. Este medicamento es relativamente nuevo, y aunque la C.C.S.S. no lo emplea, está mencionado en el Lineamiento Código M.GM. DDSS. ARSDT-OD.310519 sobre atención clínica en pacientes con bifosfonatos.

Existen menos estudios y reportes de pacientes que reciben este medicamento, sin embargo, la diferencia entre los resultados de nuestro estudio y el de Tanna nos plantea la posibilidad de diferencias existentes en la distribución de información con respecto a nuevos fármacos y terapias entre países del primer y del tercer mundo. Tanna también indica que tan solo el 40% de los odontólogos entrevistados en su estudio se sentían cómodos atendiendo a pacientes que reciben bifosfonatos, y que aducen esta falta de confianza a la ausencia de guías y protocolos claros que detallen su atención.

Con respecto a los factores de riesgo, es importante notar que la mayoría de los odontólogos en nuestro estudio no fueron capaces de identificar condiciones propias del paciente (enfermedades o alteraciones sistémicas) o del bifosfonato (vía de administración, tiempo de administración, tipo de bifosfonato) que pudiesen incrementar el riesgo de padecer MRONJ. En ese sentido, los hallazgos de nuestro estudio contrastan con los realizados en otros países. López Jornet et al, por ejemplo, describen en su estudio realizado en la región de Murcia, España en el año 2010 (n: 120) que la mayoría (68,36%) de los odontólogos que completaron el cuestionario fueron capaces de identificar con precisión los factores de riesgo más comunes (potencia del bifosfonato, dosis, vía de administración así como factores locales y sistémicos) asociados a un incremento en el riesgo de desarrollar MRONJ. Sin embargo, los autores de este estudio no indican si las preguntas de su cuestionario eran de naturaleza abierta o de respuesta única o cerrada. En el caso de nuestro estudio las preguntas se realizaron de manera abierta, de modo que el entrevistado debía conocer el factor de riesgo como tal, no solamente escogerlo o aprobarlo dentro de una lista de opciones propuestas. Es posible que si el esquema bajo el cual se realiza el cuestionario incluyese este tipo de preguntas (opción cerrada) la cantidad de odontólogos que pueden identificar ciertas condiciones como factores de riesgo para desarrollar MRONJ fuese distinto. Sin embargo, es muy diferente poder identificar un factor de riesgo a conocerlo y poder proponerlo como tal, de manera que se optó por un cuestionario con preguntas abiertas que permitiesen evaluar el conocimiento de una manera menos guiada y asistida para los entrevistados. Lima et al también reportaron

que notaron dificultad por parte de los odontólogos entrevistados en su estudio, ya que el 55,8% no pudo identificar ningún factor de riesgo asociado al desarrollo de MRONJ en un paciente. Lopez et al también reportan que el conocimiento en cuanto al manejo y tratamiento de la MRONJ una vez que el paciente desarrolla el cuadro clínico de la patología no es bueno, ya que tan solo un tercio (33,33%) de los entrevistados pudieron describir los pasos indicados de tratamiento según el estadio de MRONJ en que se pudiese encontrar el paciente.

En relación con las patologías que típicamente se tratan con bifosfonatos, los resultados de un estudio realizado en Bulgaria por Hristamyán-Cilev et al en 2018 a una muestra de odontólogos (n: 323) revelan que casi el 70% de los dentistas saben que se utilizan bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis (en nuestro estudio este porcentaje fue de 82,30%), lo que indica un alto grado de asociación entre esta patología y este medicamento. Sin embargo, en lo relacionado a otras patologías, el 68,42% de los odontólogos entrevistados en el estudio de Hristamyán et al indicaron que los bifosfonatos se utilizan cuando el paciente presenta metástasis óseas, a diferencia de nuestros resultados, donde tan solo el 26,54% de los entrevistados indicaron que estos medicamentos se utilizaban en presencia de algún tipo de neoplasia, siendo rara su asociación directa con cáncer que involucra el tejido óseo. Además de eso, los odontólogos que participaron en nuestro estudio indicaron muy pocas otras patologías que sean tratadas con bifosfonatos, e indicaron erróneamente que la artritis reumatoide, el hiperparatiroidismo, la osteomielitis y la osteopenia son patologías que se tratan con estos medicamentos. Comparativamente, Hristamyán-Cilev indica que el 16,72% de los encuestados en su estudio afirman erróneamente que se aplican bifosfonatos a pacientes con diabetes, hipertensión arterial o artritis reumatoide. A pesar de que ambos estudios muestran un fuerte grado de asociación entre bifosfonatos y osteoporosis (y en un menor grado neoplasias que involucren hueso), el conocimiento que tienen sobre otras patologías que se pueden tratar con bifosfonatos es escaso, y en muchas indican que estos medicamentos se utilizan para tratar condiciones de una manera equivocada. Es importante notar que Lorz et al

reportan que los odontólogos entrevistados en su estudio conocían pocas patologías además de la osteoporosis que típicamente sean tratadas con bifosfonatos.

Hristamyan-Cilev también afirma que casi la mitad de los encuestados de su estudio reportaron que una revisión dental es importante antes de comenzar terapia con bifosfonatos, afirmando correctamente que la misma debe comprender un examen clínico y radiográfico. También reporta un alto grado de riesgo en procedimientos quirúrgicos que involucren hueso tales como exodoncias, cirugías periodontales y colocación de implantes. En la investigación de Al-Maweri et al, realizada en Arabia Saudita en el año 2020 para conocer el grado de conocimiento de los odontólogos sobre los bifosfonatos (n: 607), el 71,7% de los entrevistados afirmó que los pacientes deben ser revisados antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos. En contraste, en nuestro estudio el 95,56% de los entrevistados indican que es necesario realizar una valoración odontológica previa al comienzo de la terapia con bifosfonatos. Además, en este mismo artículo preguntan a los encuestados si se debe registrar sobre el uso de estos medicamentos, a lo que un 79% refirieron que sí, mientras que en el caso de nuestro trabajo el 94,6 % refirió que era necesario.

Es importante denotar la importancia remarcada por la literatura con respecto a la vía de administración que tiene el bifosfonato, entendiéndose que los fármacos aplicados por vía intravenosa poseen una potencia mayor y un período mucho más breve entre su aplicación y sus efectos clínicos sobre el tejido óseo. Esta particularidad hace que los bifosfonatos aplicados por vía intravenosa se empleen en patologías de mayor agresividad y que requiere un tratamiento más rápido y efectivo por el daño y riesgo que implican sobre la vida del paciente. Los profesionales en odontología, sin embargo, no son siempre conscientes de la distinción entre bifosfonatos aplicados por vía oral o por vía intravenosa. Para dar un ejemplo, Al-Maweri en su artículo del 2020 refiere que un 51,7% de los odontólogos entrevistados afirman que existe un riesgo mayor de osteonecrosis cuando un bifosfonato es aplicado por vía intravenosa. En contraste, en nuestro estudio tan solo el 12,38% de los entrevistados indicaron la vía de administración como un factor de riesgo asociado, evidenciando un claro

desconocimiento de esta familia de fármacos, y de las características específicas con respecto a su aplicación que son importantes para valorar el riesgo de padecer MRONJ.

Uno de los aspectos que consideramos más relevantes sobre nuestra investigación es conocer los procedimientos que los odontólogos del primer nivel de atención de la C.C.S.S. están dispuestos a realizar en pacientes que reciben bifosfonatos. Como Hristamyan-Cilev relata en su artículo del 2018 en el cual realizó encuestas para saber el conocimiento que tienen los odontólogos en Bulgaria sobre los riesgos de la terapia de bifosfonatos, la gran mayoría sabe que hay una mayor probabilidad de osteonecrosis luego de una extracción, un implante u otra manipulación quirúrgica. El 94,2% de los encuestados lo creen. Específicamente, los odontólogos de Bulgaria en el estudio de Hristamyan-Cilev indicaron raspados como el cuarto puesto de factor de riesgo, seguido por las prótesis removibles con un 34,2 % y 31,4% respectivamente. En nuestro estudio no realizarían raspados el 24,78% y prótesis removibles el 15,52% de los entrevistados. Adicionalmente, ningún odontólogo refiere las obturaciones y coronas/puentes como factor de riesgo en estos pacientes. En nuestro trabajo el 90,82% haría operatoria y un 69,72% coronas/puentes. En nuestro estudio se puede apreciar una clara distinción entre la realización de procedimientos que no involucren tejido óseo (al menos el 70% de los odontólogos están dispuestos a realizar procedimientos no quirúrgicos a nivel óseo), mientras que se encuentra mucho más reacios a realizar tratamientos que sí involucren este tejido (apenas el 20,18% de los entrevistados realizaría exodoncias). Es aparente que los odontólogos del primer nivel de atención relacionan los bifosfonatos con un riesgo específico para el tejido óseo durante los procedimientos dentales, y que incluso si no conocen con exactitud los posibles efectos o la manifestación clínica de la MRONJ, evitan los procedimientos que involucren el hueso por el peligro y potencial daño que representan para el paciente. Esto también es notorio en las indicaciones que establecen tomarían los cuestionados para realizar ciertos tratamientos como raspados o endodoncias, donde más de un tercio indicó que solamente realizarían estos tratamiento a nivel supragingival y con cuidado de no lesionar el periápice, respectivamente. Incluso se

puede visualizar en la negativa del 73,07% de los odontólogos de realizar ortodoncia en personas que reciben bifosfonatos pues aunque no es un procedimiento quirúrgico es un tratamiento que depende y actúa primordialmente sobre el tejido óseo maxilar y dentoalveolar. Estos hallazgos, aunque en proporción distintos, son muy similares a los descritos por Lorz et al en el año 2013 a nivel nacional. En ese estudio se indicó que tan solo el 2% de los odontólogos a los que se dirigió el cuestionario estaría dispuesto a realizar extracciones o procedimientos quirúrgicos que tuviesen un impacto sobre el hueso dentoalveolar del paciente.

Finalmente, es importante tomar en cuenta el modo en el que se plantean las preguntas a la población de estudio. Si se pone atención a la modalidad que emplean distintos autores como Escobedo y Bonetti, el cuestionario se presenta con preguntas de escogencia múltiple, y es aplicado de manera asincrónica por medios electrónicos o por correo. Lima et al también indican que utilizaron preguntas de selección, proporcionando las posibles respuestas a los interrogados. Esta modalidad facilita que los interrogados utilicen otras fuentes inmediatas de información para contestar las preguntas, lo cual resulta contradictorio para realizar un análisis confiable del nivel de conocimiento o del manejo habitual que se hace de pacientes que reciben estos medicamentos. Por el contrario, en el estudio en cuestión se optó por aplicar las preguntas por vía telefónica, de manera que la recolección de la información fuese directa e inmediata, lo que dificulta utilizar agentes externos que pueden llegar a sesgar la validez de los resultados. Aunque este método de recolección resulta más lento y trabajoso para el investigador, los resultados dependen en un grado mayor del verdadero conocimiento que tengan los odontólogos participantes del estudio.

Conclusiones

El dominio de un conocimiento o una técnica específica dentro del ámbito odontológico es un proceso constante que debe ir desde la investigación y el descubrimiento hasta la difusión y adaptación por parte de los practicantes. Los medicamentos antirresortivos, específicamente los bifosfonatos, son medicamentos de introducción relativamente reciente, cuyos efectos clínicos y posibles secuelas se han documentado por apenas algunas décadas. Por su importancia en el manejo de neoplasias con metástasis y/o afectación ósea, los bifosfonatos constituyen un tratamiento prioritario para reducir la morbilidad y mortalidad asociada a estos procesos oncológicos. Asimismo, los bifosfonatos pueden contribuir a la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis, las cuales pueden resultar fatales en pacientes de avanzada edad. Esto implica que el odontólogo debe procurar manejar adecuadamente estos medicamentos así como adecuar el tratamiento odontológico para prevenir secuelas (MRONJ) y mantener una condición bucodental favorable en esta población.

En nuestro estudio se puede evidenciar que dentro del primer nivel de atención, la gran mayoría de los odontólogos que realizan una labor clínica saben que estos medicamentos existen y que presentan un riesgo particular para el tejido óseo. Generalmente esta asociación se presenta acompañada de definiciones sencillas o incompletas para definir la MRONJ, y un desconocimiento en cuanto al mecanismo de acción de los bifosfonatos como tales. De una manera similar, se indica la necesidad de realizar una revisión odontológica previa al comienzo de la terapia con bifosfonatos, pero el discernimiento en cuanto a factores de riesgo para el desarrollo de MRONJ y sus diferentes manifestaciones clínicas según el estadio que presenta el paciente es pobre. Aunque por lo general indican aspectos de importancia para los tejidos óseos como prioridad para la valoración odontológica (focos sépticos, piezas con mal pronóstico, tratamientos quirúrgicos), no establecen claramente cuáles son las condiciones locales o sistémicas que pueden favorecer la aparición de MRONJ en un paciente. La bibliografía consultada en cuanto a estudios realizados para conocer el nivel de conocimiento que tienen los odontólogos de distintas partes del planeta acerca

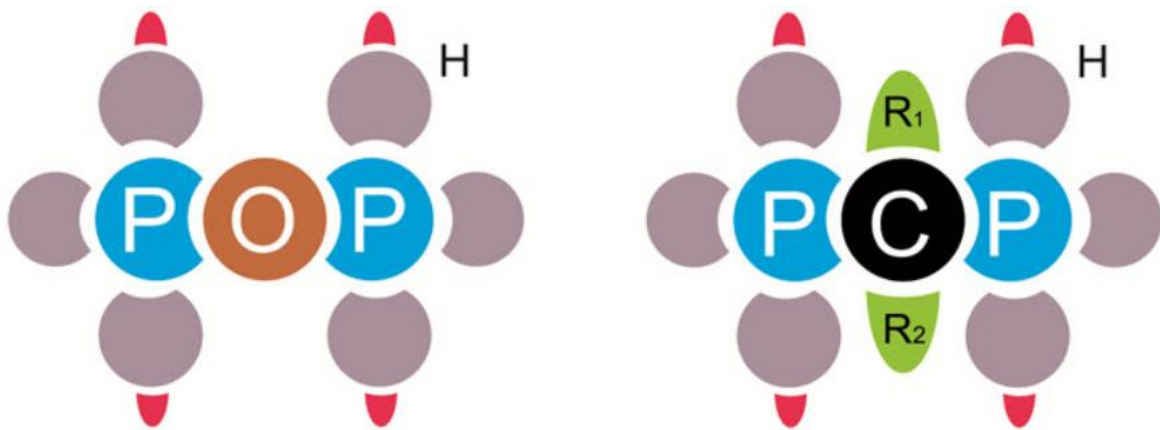
de los bifosfonatos y la MRONJ muestra diferentes resultados, pero en general se logra apreciar que no existen pautas o guías claras para la atención de estos pacientes, y que en muchas ocasiones los clínicos se sienten inseguros brindando atención y tratamiento, por lo que optan por referir a estos pacientes al tratamiento con un especialista. Si bien el tratamiento de la MRONJ puede requerir un abordaje especializado e intrahospitalario, el manejo de las primeras etapas corresponde a los primeros niveles de atención, los cuales deben referir al paciente cuando la complejidad de la patología lo requiera.

Con respecto al manejo clínico, los odontólogos de primer nivel indican por lo general una negativa a realizar procedimientos invasivos como exodoncias que pueden favorecer la aparición de la MRONJ. Hay que subrayar que la gran mayoría realizaría procedimientos de operatoria y de raspados, muy necesarios para el adecuado manejo de estos pacientes mientras están siendo tratados con bifosfonatos. Esto es de suma importancia para no saturar el segundo nivel de atención con pacientes que pueden ser atendidos en un primer nivel para realizarse estos tratamientos.

Debido a la necesidad de un adecuado manejo de pacientes con bifosfonatos en todos los niveles de atención en la C.C.S.S., es imperativo que los odontólogos tratantes estén actualizados con respecto al tema. Esto con el propósito no solo de procurar el mejor tratamiento para estos pacientes, sino también que los profesionales del primer y segundo nivel operen de manera que resulte práctico y administrativamente eficiente. A pesar de que desde mayo del 2019 existe el “Lineamiento sobre la atención clínica de pacientes con tratamiento de medicamentos que alteran el metabolismo óseo (bifosfonatos) en los servicios de odontología” publicado por la C.C.S.S, es baja la cantidad de odontólogos que conocen su existencia o contenido. Además, casi la mitad de los encuestados reportan sentir que no tienen el conocimiento adecuado para dar atención a esta población, lo que debe alertar a la institución para que este aspecto de la oferta de servicios clínicos pueda ser actualizado a través de diferentes herramientas, como capacitaciones y cursos o presentaciones virtuales.

Anexos

Anexo 1. Estructura tridimensional de los pirofosfatos y los bifosfonatos. El oxígeno es sustituido por el carbón haciéndola más resistente a la ruptura enzimática. Imagen adaptada de Goytia RN y col., 2009. (Cortes-Motta, M, 2016).



Anexo 2. Medicamentos que ocasionan osteonecrosis en los maxilares.

Type	Drug name	Trade name(s)	Indication	Relative potencies
Bisphosphonates	Alendronic acid	Binosto [®] samax [®] Fosavance [®]	Osteoporosis	4
	Risendronate Sodium	Actonel [®] Actonel Combi [®]	Osteoporosis Paget's Disease	20
	Zoledronic acid	Aclasta [®] Zometa [®]	Osteoporosis Paget's Disease Treatment of cancer	67
	Ibandronic acid	Bondronat [®] Bonviva [®] Iasibon [®] Quodixor [®]	Osteoporosis Treatment of cancer	10
	Pamidronate Sodium	Aredia [®]	Paget's disease Bone pain Treatment of cancer	1
	Sodium Clodronate	Bonefos [®] Clasteon [®] Loron [®]	Bone pain Treatment of cancer	–
RANKL Inhibitors	Denosumab	Proglia [®] Xgeva [®]	Osteoporosis Treatment of cancer	–
Anti-angiogenic drugs	Bevacizumab	Avastin [®]	Treatment of cancer	–
	Sunitinib	Sutent [®]	Treatment of cancer	–
	Aflibercept	Zaltrap [®]	Treatment of cancer	–

Source: SDCEP (2017); Piper and Gruntmanis (2009).

Anexo 3. Estadios y tratamiento de la osteonecrosis.

MRONJ STAGE	CLINICAL PICTURE	TREATMENT
0	Tooth or jaw pain without a clinically noticeable cause, tooth movement without a clinically noticeable cause	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic treatment (antibiotics and analgesia), • Referral to a dentist and follow-up visits every 8 weeks, • Patient education
I	Asymptomatic focal bone necrosis without inflammation	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacterial mouthwash, • Follow-up visits every 8 weeks, • Patient education
II	Focal bone necrosis with symptoms of inflammation and significant pain	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic treatment (antibiotics and analgesia), • Bone debridement to control the infection and to reduce trauma from sharp bone fragments, • Antibacterial mouthwash, • Follow-up visits every 8 weeks, • Patient education
III	Focal bone necrosis with symptoms of inflammation and significant pain and excessive osteonecrosis of the jaw bones	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic treatment (antibiotics and analgesia), • Surgical debridement or resection of the necrotic bone, • Antibacterial mouthwash, • Follow-up visits every 8 weeks, • Patient education

Modificado de las Guías de la AAOMS de 2014

Anexo 4. Instrumento para la recolección de datos

Residentes:

María Gabriela Alfaro Mora
Juan Ignacio Orozco Muñoz

Profesor tutor:

Dr. Marco Vega

1. Edad: _____
2. Sexo: _____
3. Región en la que trabaja: _____
4. Años de egresado y tipo de universidad: _____
5. ¿Sabe usted qué son los bifosfonatos? Sí () No ()
Si su respuesta es "sí", dé una descripción breve: _____

6. ¿Sabe usted cuales patologías son tratadas con bifosfonatos? Sí () No ()
Si su respuesta es "sí", mencione cuales conoce: _____

7. ¿Considera importante saber si un paciente recibe o recibió bifosfonatos?
Sí () No () Si su respuesta es "sí", indique el motivo: _____

8. ¿Considera necesario realizar una valoración odontológica a un paciente que
comenzará a recibir bifosfonatos? Sí () No ()
Si su respuesta es "sí", indique en que aspectos se debe enfocar esta valoración:

9. ¿Sabe usted qué es osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos?
Sí () No () Si su respuesta es "sí", defínala y mencione su cuadro clínico
brevemente: _____

10. ¿Conoce usted el “Lineamiento sobre la atención clínica de pacientes con tratamiento de medicamentos que alteran el metabolismo óseo (bifosfonatos) en los servicios de Odontología” redactado por la C.C.S.S.? Sí () No ()

11. ¿Conoce usted los factores de riesgo (condiciones del paciente o vía de administración/presentación del fármaco) asociados a la posibilidad de desarrollar osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos? Sí () No () Si su respuesta es “sí”, méncionelos a continuación: _____

12. ¿Conoce usted los estadíos con los que se clasifican las lesiones de osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos? Sí () No () Si su respuesta es “sí”, méncionelos a continuación: _____

13. A continuación se presenta una lista de procedimientos dentales. Por favor indique cuales realizaría usted en un paciente que recibe bifosfonatos. Para los tratamientos que sí realizaría, por favor indique también si tomaría alguna medida adicional para la ejecución del mismo.

- () Operatoria: _____
- () Raspados: _____
- () Exodoncias: _____
- () Ortodoncia: _____
- () Colocación de Implantes: _____
- () Coronas y Puentes: _____
- () Prótesis Removibles: _____
- () Endodoncias: _____

14. ¿Además de los bifosfonatos, conoce usted otros fármacos que puedan estar relacionados a la aparición de la osteonecrosis de los maxilares? Sí () No () Si su respuesta es “sí”, por favor indique cuales conoce: _____

15. ¿Siente usted que tiene el conocimiento necesario para atender a un paciente que recibe o recibirá, en poco tiempo, bifosfonatos? Sí () No ()

Glosario

1. **Ácido Alendrónico, Zoledrónico y Pamidronato:** Pertenecen a los bifosfonatos. Previenen la pérdida de hueso inhibiendo la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea.
2. **Amoxicilina y Ácido Clavulánico:** Asociación de penicilina semisintética (bactericida, amplio espectro) y de molécula inhibidora de β - lactamasas, transforma en sensibles a amoxicilina a gérmenes productores de β - lactamasas.
3. **Angiogénesis:** Proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes formados en etapas más tempranas del desarrollo.
4. **Antiangiogénicos:** Fármacos indicados para el tratamiento de patologías oncológicas, inhiben diversos mecanismos implicados en la neoangiogénesis tumoral.
5. **Antirresortivos:** fármacos que regulan el metabolismo óseo del calcio y del fósforo uniéndose a la hidroxapatita inhibiendo su reabsorción por los osteoclastos.
6. **Bifosfonatos o difosfonatos:** Son un grupo de medicamentos utilizados para la prevención y tratamiento de enfermedades con resorción ósea como osteoporosis, cáncer con metástasis ósea.
7. **Bevacizumab:** Anticuerpo monoclonal que se une a una proteína llamada factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para ayudar a prevenir la formación de los vasos sanguíneos nuevos que los tumores necesitan para crecer.
8. **Clindamicina:** Antibiótico lincosamida de origen semisintético, derivada de la lincomicina. Su actividad antibacteriana es similar a la de eritromicina.

9. **Clorhexidina:** Antiséptico de uso tópico para curar heridas. Es un bacteriostático, es decir, evita la reproducción de las bacterias, que son las responsables de la infección de las heridas, de modo que actúa como desinfectante.
10. **Corticosteroides:** son un tipo de hormonas que producen las glándulas adrenales, siendo la más importante el cortisol. Estas sustancias son esenciales para la vida y regulan funciones cardiovasculares, metabólicas, inmunológicas y homeostáticas.
11. **Enzima:** Proteína soluble producida por las células del organismo, que favorece y regula las reacciones químicas en los seres vivos.
12. **Fístula:** Abertura anormal o pasaje entre dos órganos, o entre un órgano y la superficie del cuerpo. Las fístulas pueden ser causadas por lesión, infección o inflamación, o pueden crearse durante una cirugía.
13. **Hidrólisis:** Es una reacción química entre una molécula de agua y otra macromolécula, en la cual la de agua se divide y rompe uno o más enlaces químicos y sus enlaces químicos pasan a formar unión de otra especie química.
14. **Hidrólisis enzimática:** es la hidrólisis que se produce mediante un grupo de enzimas llamadas hidrolasas.
15. **Hidroxiapatita:** también llamada hidroxilapatito, es un mineral y un material biológico formado por fosfato de calcio cristalino, de fórmula ideal $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3$. Es biocompatible y es el principal cristal en huesos y dientes.
16. **Inhibidores de la penicilinasa:** Análogos estructurales de las penicilinas, cuyo objetivo es actuar como sustratos suicidas (irrecuperables) de diversos tipos de betalactamasas.
17. **Inmunosupresión:** Disminución o anulación de la respuesta inmunológica del organismo mediante tratamiento médico.

18. **Necrótico:** Se refiere a tejido corporal muerto. Se da por degeneración del tejido por muerte de las células.
19. **Osteoclastos:** Es una célula multinucleada, móvil y gigante que degrada, reabsorbe y remodela huesos.
20. **Osteonecrosis:** Falta de flujo de sangre que hace que el hueso se deteriore más rápido que lo que el cuerpo puede producirlo.
21. **Penicilina G benzatina:** Antibiótico betalactámico bactericida, activo frente a las bacterias gram-positivas, aunque en algunas especies son frecuentes las resistencias.
22. **Plaquetas:** Fragmentos presentes en la sangre, en forma de disco, de células muy grandes de la médula ósea que se llaman megacariocitos. Ayudan a producir coágulos sanguíneos para hacer más lento el sangrado o frenarlo y para facilitar la cicatrización de las heridas.
23. **Plasma:** Parte clara, amarillenta y líquida de la sangre que transporta los glóbulos. Las proteínas que forman los coágulos de sangre están en el plasma.
24. **Secuestro óseo:** Porción necrótica del tejido óseo que queda incluido en un tejido sano y más o menos separado de este por el proceso de inflamación.
25. **Zona retro molar:** zona localizada en la mandíbula posterior al último molar.

Bibliografía

1. Al-Maweri SA, Alshammari MN. **Knowledge and Opinions of Saudi Dentists Regarding Dental Treatment of Patients Undergoing Bisphosphonates.** Eur J Dent. 14(1):144-151. Feb 2020.
2. Almazrooa SA, Woo SB. **Bisphosphonate and nonbisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: a review.** J Am Dent Assoc. 140:864–875, 2009.
3. Bonetti DL, Clarkson JE. **Managing patients on bisphosphonates: the practice of primary care dentists before and after the publication of national guidance.** Br Dent J. 217(12):E25. Dec 2014.
4. Campisi G, Fedele S, Fusco V. **Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents.** Future Oncol; 10:257–75, 2014.
5. Cortés-Motta, M. **Osteonecrosis de los maxilares, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.** Rev. CES Odont; 29(2): 65-77, 2016.
6. Curi, M. M.; Cossolin, G.S.I.; Koga, D.H.; Araújo, S.R.; Feher O.; Santos, M.O.; Zardetto C. **Treatment of Avascular Osteonecrosis of the Mandible in Cancer Patients With a History of Bisphosphonate Therapy by Combining Bone Resection and Autologous Platelet-Rich Plasma: Report of 3 Cases.** J. Oral Maxillofac. Surg., 65:349-55, 2007.
7. Dimitrakopoulos I.; Magopoulos C; Karakasis D. **Biphosphonates-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases.** Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 55:588-93, 2006.

8. Escobedo M, García-Consuegra 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. 119(5):395-400. Nov 2018.
9. Fleish, H.; Russell, R. G & Francis, M. D. **Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo.** Science 165:1262-4, 1969.
10. Fung P, Bedogni G, Bedogni A, et al. **Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study.** Oral Dis; 23:477–83, 2017.
11. Goytia RN, Salama A, Khanuja HS. **Bisphosphonates and Osteonecrosis: ¿Potential Treatment or Serious Complication?** Orthop Clin North Am. Apr;40(2):223–34, 2009.
12. Guarneri V, Miles D, Robert N. **Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: Incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer.** Breast Cancer Research and Treatment 122(1):181–188, 2010.
13. Hanley, D. A., Adachi, J. D., Bell, A., & Brown, V. **Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes.** International Journal of Clinical Practice, 66(12), 1139–1146, 2012.
14. Hawkins F, Jódar E, Martínez G. **Bases Moleculares del Mecanismo de Acción de los Bifosfonatos.** Elsevier, España. Vol 9, Núm. 5: 169-171, 2000.
15. Hristamyan-Cilev MA, Pechalova PP. **Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaws: a Survey of the Level of Knowledge of Dentists about the Risks of Bisphosphonate Therapy.** Folia Med (Plovdiv). 1;61(2):303-311. Jun 2019.

16. Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, Garrett N, Adams JS, Nishimura. **Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats.** *J Bone Miner Res.* 25:1337–1349, 2010.
17. Kahn SA, Kanis JA, Vasikaran S. **Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis.** *Journal of Bone and Mineral Research* 12(10): 1700–1707, 1997.
18. Lima PB, Brasil VL. **Knowledge and attitudes of Brazilian dental students and dentists regarding bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.** *Support Care Cancer.* 23(12):3421-6. Dec 2015.
19. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP. **Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure.** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 68(2): 243–253, 2010.
20. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. **Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study.** *J Eval Clin Pract.* 16(5):878-82. Oct 2010.
21. Markiewicz MR, Margarone JE. **Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge.** *J Am Dent Assoc.* 136(12):1669-74. Dec 2005.
22. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. **Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment.** *J Oral Maxillofac Surg.* 63(11):1567–75, 2005.
23. Marx RE. **A Decade of Bisphosphonate Bone Complications: What It Has Taught Us About Bone Physiology.** *Int J Oral Maxillofac Implants.* 29(2):e247–58, 2014.

24. Migliorati CA. **Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis.** J Clin Oncol; 22:4253–4, 2003.
25. Migliorati, C. A.; Schubert, M. M.; Peterson, D. E. & Seneda, L. M. **Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone.** Cancer, 104(1): S3-93, 2005.
26. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE. **Bisphosphonate osteonecrosis (BON): unanswered questions and research possibilities.** Rev Recent Clin Trials. 4:99–109, 2009.
27. Patil V, Acharya S. **Awareness About Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Among Dental Professionals: A Multicentre Study.** Oral Health Prev Dent. 18(1):505-509. 2020.
28. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. **A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics.** Clin Ther. 29:1548–1558, 2007.
29. Piper PK, Gruntmanis U. **Management of osteoporosis in the aging male: Focus on zoledronic acid.** Clinical Interventions in Aging 4: 289–303, 2009.
30. Rosella D, Papi P. **Dental students' knowledge of medication-related osteonecrosis of the jaw.** Eur J Dent. 11(4):461-468. Oct-Dec 2017.
31. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J. **American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2009 update.** J Oral Maxillofac Surg; 67, 2009.

32. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw- 2014 update.** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 72(10): 1938–1956, 2014.
33. Ruggiero SL, Drew SJ. **Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy.** J Dent Res. 86:1013–1021, 2007.
34. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH. **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. 23:1341–1347, 2012.
35. Shibahara, Takahiko. **Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone.** The Tohoku Journal of Experimental Medicine. 247. 75-86, 2019.
36. Tanna N, Steel C, Stagnell S. **Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners.** Br Dent J. 27;222(2):121-125. Jan 2017.