

Revista Andaluza de

Cirugía Bucal

Año 2018 / Nº 4 / Volumen 4

- REVISIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS PUBLICADOS EN LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS EN PACIENTES EN TERAPIA CON DENOSUMAB
- CANINO MANDIBULAR INCLUIDO: PRESENTACIÓN DE UN CASO CON ABORDAJE VÍA LINGUAL
- CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS RELACIONADO CON IMPLANTES DENTALES



Asociación
Andaluza
de Cirugía Bucal

P

Revista Andaluza de
Cirugía Bucal

DIRECTORES:

José Luis Gutiérrez Pérez
Daniel Torres Lagares

EDITORES:

Aida Gutiérrez Corrales
Ignacio Fernández Asián

COMITÉ EDITORIAL:

Tatiana Ortíz Alves
Iñigo Fernández - Figares Conde
M^{ra} Ángeles Serrera Figallo

Editada en Sevilla, por la Unidad de Docencia,
Investigación y Transferencia en Cirugía Bucal de Sevilla (UDIT-CBS).
Maquetación y diseño: Talento Consultores de Comunicación
ISSN: 2530 - 4135

PATROCINADORES AACIB:

BIOHORIZONS®

oxteia

 **Sanhigia**
TODO PARA LA CIRUGÍA DENTAL


SoluDenta
SOLUCIONES DENTALES


Osteógenos
Dental Surgical Devices

 **NORMON**
DENTAL

 **inibsa**
DENTAL

REVISIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS PUBLICADOS EN LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS EN PACIENTES EN TERAPIA CON DENOSUMAB

Bermúdez Bejarano EB, Gutierrez Corrales A, Ortiz Alves T, Torres Lagares D, Gutierrez Perez JL.

Máster de Cirugía Bucal de la Universidad de Sevilla

INTRODUCCIÓN

Los Bisfosfonatos, han sido y es el tratamiento más comúnmente administrado para osteoporosis y metástasis óseas de tumores sólidos. En osteoporosis se utilizan los Bisfosfonatos orales para reducir las nuevas fracturas y fracturas no vertebrales, pero los regímenes de dosis y los múltiples efectos secundarios pueden limitar la adherencia al fármaco, esta mala adherencia provocará resultados desfavorables en el tratamiento de la patología.^(1,2) En metástasis óseas de tumores sólidos se utilizan los Bisfosfonatos intravenosos para prevenir o diferir las complicaciones relacionadas con el esqueleto (SRE o Skeletal-Related event) tales como fracturas patológicas, compresión de la médula espinal causada por el debilitamiento o colapso de las vértebras, necesidad de radioterapia o cirugía para aliviar el dolor óseo en estos tumores; pero los Bisfosfonatos intravenosos y más concretamente el Ácido Zolendrónico, pueden exacerbar la condición presente de complicaciones renales en pacientes con cáncer avanzado, no estando indicado en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min y requiriendo una monitorización renal o del ajuste de la dosis en aclaramiento de creatinina menor de 60 mL/min para minimizar el riesgo del fracaso renal. Dado que el Denosumab no requiere un ajuste de dosis o una monitorización renal podría ser una alternativa al tratamiento con Bisfosfonatos.^(3,4,5)

El Denosumab, es un anticuerpo monoclonal humano isotópico de Inmunoglobulina (IgG2), que inhibe la diferenciación osteoclástica provocando una disminución en el metabolismo óseo. Para conocer su mecanismo de acción, primero hay que entender el mecanismo del remodelado óseo en condiciones normales, donde la osteoprotegerina (OPG), un receptor señuelo expresado en los osteoblastos se une con alta especificidad y afinidad al RANKL, el cual es una proteína transmembrana expresada en los osteoblastos que juega un papel básico en la función, formación y supervivencia osteoclástica, la unión RANKL y OPG, reduce el remodelado óseo. Para neutralizar este efecto, el RANKL compite con OPG para unirse al RANKL, la unión RANKL y RANKL, estimulará la formación, función y supervivencia osteoclástica, por tanto incrementará la remodelación ósea. El Denosumab imitaría la función de la osteoprotegerina (OPG), evitando que ésta se una al RANKL y provocando inhibición en la reabsorción ósea.^(3, 6-10)

Debido al mecanismo de acción de Denosumab, se indica en osteoporosis y tumores sólidos de metástasis óseas, existiendo por tanto dos tipos de Denosumab, uno es administrado de forma subcutánea cada seis meses y responde al nombre comercial de Prolia, que está indicado generalmente en osteoporosis masculina o de mujeres postmenopáusicas y en pérdidas óseas en pacientes que se someten a ablación hormonal por cáncer (cáncer de mama o de próstata) para prevenir o reducir las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en el primer caso y en el segundo, para las fracturas vertebrales a través de disminuir el remodelado óseo y aumentar la densidad mineral ósea y el otro tipo de Denosumab, es administrado de forma subcutánea cada cuatro semanas y responde al nombre comercial de Xgeva, que se utiliza para prevenir o diferir las complicaciones relacionadas con el esqueleto (SRE) en tumores sólidos de metástasis óseas.^(3,7,8)

El Denosumab, pertenece al grupo de fármacos anti-resortivos junto a los Bisfosfonatos, los cuales provocan una supresión del remodelado óseo por tener efecto en los osteoblastos y osteoclastos, además de ser embebidos por la matriz ósea, a diferencia del Denosumab que inhibe el RANKL con lo que no se embebe en la matriz ósea y tras la discontinuación del fármaco, sus efectos en el remodelado óseo son mayoritariamente disminuidos a los seis meses, en contraposición a los Bisfosfonatos que tras su supresión, pueden pasar largos periodos en la matriz ósea.^(3,7,8)

Tanto los Bisfosfonatos como el Denosumab poseen efectos secundarios, pero debido a que los dos fármacos inhiben la reabsorción ósea, posteriormente aparecieron nuevos casos de osteonecrosis maxilar asociada a Denosumab y a otros fármacos antiangiogénicos (Sunitib, Sorafenib, Bevacizumab y Sirdalimus), por tanto la terminología descrita por Marx en 2002 que se refería a quimio-osteonecrosis maxilar asociada a Bisfosfonato, se modifica en el consenso de la AAOMS de 2014 y da a lugar a MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of Jaw).⁽³⁾

El MRONJ, es una exposición ósea que puede proporcionar una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas con ausencia de radioterapia previa y asociada a farmacoterapia anti-resortiva y/o antiangiogénica. Tiene

predilección por los huesos maxilares ya que tienen mayor tasa de recambio óseo que los huesos largos, con proporción mandíbula 2: maxilar 1, por tener menor suplemento vascular.⁽³⁾

La etiopatogenia de MRONJ es desconocida aunque existen varias hipótesis que podrían explicarla.^(3, 11, 12, 13)

- La inhibición osteoclástica en la remodelación ósea debido al mecanismo de acción de Denosumab, en la que se reprime la diferenciación, la función y actividad osteoclástica a través de su unión al RANKL, es uno de los factores desencadenantes en la instauración de MRONJ.
- La inflamación/infección visualizada en los cortes histológicos de MRONJ por la presencia de biofilm bacteriano, puede ser un factor decisivo en la aparición de la misma.
- El efecto modulador y disfuncional en el sistema inmune, debido a la inactivación del RANKL por el Denosumab, que no sólo va a suprimir la reabsorción ósea sino que también es expresado por los linfocitos B y T, por lo que es lógico pensar en el efecto inmunosupresivo del Denosumab.
- Factores de riesgo relacionados: los cuales se dividen en factores desencadenantes y contribuyentes, los factores desencadenantes son: según farmacoterapia (tipo, dosis, duración y potencia) y factores locales (cirugía oral, enfermedad periodontal, pobre higiene oral, prótesis, fármacos quimioterápicos o inmunosupresores...) y los factores contribuyentes son los factores sistémicos, demográficos y genéticos.
- Inhibición en la angiogénesis: se desconoce que el Denosumab pueda inhibir la formación de nuevos vasos o factores tales como VEGF u otro mecanismo de acción en la angiogénesis. En la osteonecrosis maxilar por Bisfosfonatos, si está demostrado la inhibición en la angiogénesis.
- Toxicidad de los tejidos blandos: con el Denosumab no se sabe el grado de toxicidad sobre tejidos blandos y el potencial para reprimir las células del epitelio oral. La toxicidad de los tejidos blandos si está presente en la terapia con Bisfosfonatos.

Es por ello que este artículo pretende, recopilar los ensayos clínicos que hay en la literatura en estos últimos diez años, para numerar las osteonecrosis maxilar secundaria al tratamiento con Denosumab, recoger los factores de riesgo más frecuentemente encontrados en relación a la misma, así como otras complicaciones o efectos secundarios observados en la terapia. Además de recabar por patología una

serie de variables, en la indicación de tumores sólidos de metástasis óseas serán el tiempo medio para aparición de SRE, supervivencia global y progresión de la enfermedad y en la indicación de osteoporosis serán porcentaje de nuevas fracturas vertebrales, porcentaje de fracturas no vertebrales y fracturas no vertebrales más comunes. Con todos estos datos se comparará con Grupo Placebo o Grupo Bisfosfonato para verificar el perfil de eficacia y seguridad que tiene el Denosumab.

OBJETIVOS

Los objetivos que persigue este artículo son:

- Realizar una revisión bibliográfica de los ensayos clínicos publicados en estos últimos diez años en pacientes en terapia con Denosumab que se relacionen con MRONJ, factores de riesgo asociados a la misma y otros efectos secundarios al tratamiento.
- En estos ensayos clínicos además se recopilarán variables por indicación, en el caso de tumores sólidos de metástasis óseas serán el tiempo medio para aparición de eventos relacionados con el esqueleto (SRE), supervivencia global y progresión de la enfermedad y en el caso de osteoporosis serán porcentaje de nuevas fracturas vertebrales, porcentaje de fracturas no vertebrales (sendas van a registrarse según su incidencia en el último año) y fracturas no vertebrales más comunes.
- Con todos estos datos obtenidos se valorará el perfil de eficacia y seguridad de la terapia con Denosumab para estas indicaciones y se comparará con Grupo Placebo o Grupo Bisfosfonato de los mismos ensayos clínicos seleccionados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para elaborar este artículo, se ha seguido los ítems de las guías PRISMA del año 2010, las cuales también se aplican a las revisiones sistemáticas y metaanálisis, por lo que, se realiza una revisión bibliográfica en Pubmed, de los últimos diez años, bajo el término: "Osteonecrosis jaw AND denosumab", que ha devuelto 18 resultados. De los cuales se ha seleccionado, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos:

- Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos en inglés, con más de cinco pacientes humanos y que se corresponda con los criterios de búsqueda seleccionados.
- Los criterios de exclusión fueron:
 - Administración oral o intravenosa de Bis-

fosfonato, ya sea de forma previa o actual a la terapia con Denosumab antes o durante el ensayo clínico.

- Cuadro sindrómico de Quimio-Osteonecrosis y/u osteomielitis en los pacientes que van a empezar en el ensayo clínico.

- Artículos que no cumplan los criterios de elegibilidad, las fuentes de información y la búsqueda anteriormente citadas, artículos no relacionados con el tema a investigar, artículos exentos de abstract o con autor anónimo y publicaciones académicas con menos de cinco pacientes humanos, cartas al editor, opiniones de expertos y tesis doctorales.

Además, se complementó con una verificación manual de todas las citas bibliográficas de los artículos que aparecen en la bibliografía, extrayendo los de mayor interés que sigan la línea de búsqueda que persigue este artículo de revisión.

RESULTADOS

La búsqueda inicial en Pubmed devolvió 18 resultados y 3 en la verificación manual de las citas bibliográficas recogidas, por lo que, bajo los criterios de elegibilidad establecidos se realizó un diagrama de flujo (Figura 1), para seleccionar los resultados obtenidos en cuanto a la osteonecrosis maxilar asociada a Denosumab.

Los 15 ensayos clínicos seleccionados de los pacientes en terapia con Denosumab para los objetivos propuestos, se pueden clasificar en 9 artículos encontrados para la indicación de tumores sólidos de metástasis óseas (Tabla 1) (4, 5, 14-20) y 6 para la indicación de osteoporosis (Tabla 2) (21-26), por tanto se elaboran dos tablas dividiéndolas por indicación y recopilando en ellas los siguientes datos comunes: autor y año, materiales y métodos, edad promedio, seguimiento, indicación, pauta de la farmacoterapia empleada, MRONJ registradas, factores de riesgo asociados a MRONJ, otras complicaciones del grupo Denosumab y otras complicaciones del grupo Bisfosfonato. Además para la indicación de tumores sólidos de metástasis óseas se recabarán las siguientes variables: tiempo medio de aparición de SRE, supervivencia global y progresión de la enfermedad, en cuanto a la indicación de osteoporosis se recogerán las siguientes variables: porcentaje de nuevas fracturas vertebrales en el último año, porcentaje de fracturas no vertebrales en el último año y fracturas no vertebrales más comunes.

DISCUSIÓN

Tras la revisión bibliográfica realizada y siguiendo los criterios de elegibilidad propuestos, se han seleccionado los 15 ensayos clínicos publicados en estos últimos diez años. Por lo que, se va a dividir la discusión por indicación de Denosumab y que a su vez aparece reflejada en las tablas 1 y 2, además de clasificar cada variable recopilada por Grupo Denosumab y Grupo Ácido Zolendrónico, Grupo Denosumab y Grupo Placebo, Grupo Denosumab o Grupo Denosumab Long-term (DL) y Grupo Denosumab Crossover (DC), Grupo Denosumab y Grupo Placebo. El grupo DL difiere del DC, en que en DL es la administración prolongada del fármaco y en DC se da placebo al principio del ensayo clínico y luego se administra Denosumab (Tabla 2).



Figura 1. Diagrama de Flujo.

Tabla 1.- Osteonecrosis Maxilar asociada a Denosumab en la indicación de Tumores sólidos de Metástasis óseas

Autor Año	Materiales y Métodos	Indicación	Pauta de farmacoterapia empleada	MRONJ registradas	Factores de Riesgo de MRONJ	Otras Complicaciones del grupo Denosumab	Otras Complicaciones del grupo Bisfosfonato	Tiempo Medio para la aparición de SRE	Supervivencia global y progresión de la enfermedad
Stopeck 2010 ⁽¹⁴⁾	2033 pacientes hembras 1020 D y 1013 ZA Edad Promedio: 56,5 a Seguimiento: 34 ms	Adenocarcinoma de Mama	D 120 mgr sc (Xgeva) + P. IV ZA 4mgr IV + P. sc 1 inyección/4ss	34 MRONJ: 20 MRONJ D 14 MRONJ ZA	90% D 71% ZA: Exodoncias Pobre higiene oral Prótesis dental 75% D 79% ZA: Quimioterapia	Hipocalcemia Dolor de diente Diarrea Dispepsia	Fase de reacción aguda Toxicidad renal Hipercalcemia Nauseas/Vómitos Anemia Dolor en extremidades y cabeza Constipado	D: NR (no se ha alcanzado) ZA: 26,4 ms	Supervivencia global y progresión de la enfermedad: Similar en ambos grupos
Henry 2011 ⁽¹⁴⁾	1690 pacientes de ambos sexos 886 D y 890 ZA Edad Promedio: 65 a Seguimiento: 27 ms	Metástasis óseas de tumores sólidos a excepción de Cáncer de Mama y Próstata. Mieloma múltiple.	D 120 mgr sc (Xgeva) ZA 4 mgr IV 1 inyección/4ss	21 MRONJ: 10 MRONJ D 11 MRONJ ZA	Exodoncias Pobre higiene oral Prótesis removible Quimioterapia NR porcentajes	Hipocalcemia Infección Malignidad	Fases de reacción aguda Toxicidad renal	D: 20,6 ms ZA: 16,3 ms	Supervivencia global y progresión de la enfermedad: Similar en ambos grupos
Fizazi 2011 ⁽¹⁵⁾	1904 pacientes varones 950 D y 951 ZA Edad Promedio: 71 a Seguimiento: 41 ms	Cáncer de Próstata.	D 120 mgr sc (Xgeva) ZA 4 mgr IV 1 inyección/4ss	77% D 83% ZA: Exodoncias, Pobre higiene oral y Prótesis 64% D 75% ZA: Quimioterapia	Hipocalcemia Infección Malignidad Anemia Regreso del dolor Anorexia Nausea Fatiga Dolor óseo	Similar los efectos adversos menos la hipocalcemia	Similar los efectos adversos menos la hipocalcemia	D: 20,7 ms ZA: 17,1 ms	Supervivencia global y progresión de la enfermedad: Similar en ambos grupos
Scagliotti 2012 ⁽¹⁶⁾	811 pacientes varones 411 D y 400 ZA Edad Promedio: 60 a Seguimiento: NR	Metástasis óseas de Cáncer de Pulmón.	D 120 mgr sc (Xgeva) ZA 4 mgr IV 1 inyección/4ss	NR	Hipocalcemia Progresión del tumor Disnea Fracaso respiratorio Metástasis al SNC Neumonía	Similar los efectos adversos, menos la hipocalcemia No hay grupo Bisfosfonato.	Similar los efectos adversos, menos la hipocalcemia No hay grupo Bisfosfonato.	NR	Supervivencia global: Se obtiene una significativa mejora en el Grupo D. Reducción de la progresión de la enfermedad: A favor de Grupo D
Smith 2012 ⁽¹⁷⁾	1432 pacientes varones 718 D y 717 Placebo Edad Promedio: 74 a Seguimiento: 36 ms	Cáncer de Próstata.	D 120 mgr sc(Xgeva) P sc 1 inyección/4ss	70 %: Exodoncias 55%: Pobre higiene oral 48%: Prótesis removible	Hipocalcemia Infección del tracto urinario Artralgia Regreso del dolor Hematuria Progresión del tumor Diarrea	Los efectos adversos son similares en ambos grupos a excepción de MRONJ e hipocalcemia	Los efectos adversos son similares en ambos grupos a excepción de MRONJ e hipocalcemia	NR	Supervivencia global: Similar en ambos grupos Reducción de la progresión de la enfermedad: A favor de Grupo D

**REVISIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS
PUBLICADOS EN LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS
EN PACIENTES EN TERAPIA CON DENOSUMAB**

Chawla 2013 ⁽¹⁸⁾	281 pacientes mujeres 281 D Edad Promedio: 32,33 a Seguimiento: 24 ms	Tumor óseo de células gigantes.	D 120 mgr sc (Xgeva) 1 inyección/4ss	3 MRONJ D	66%: Exodoncias	Hipocalcemia Hipofosfatemia Infección Malignidad Anemia Regreso del dolor Dolor en extremidades Artralgia Nausea Fatiga Dolor de cabeza	No hay grupo Bisfosfonato	D: 13-20 ms	Buen perfil de seguridad Reduce la progresión de la enfermedad y la necesidad de cirugía en tumor óseo de células gigantes
Henry 2014 ⁽¹⁹⁾	1597 pacientes de ambos sexos 800 D 797 ZA Edad Promedio: 59 a Seguimiento: 24-30 ms	Metástasis óseas de tumores sólidos a excepción de Cáncer de Mama y Próstata. Mieloma múltiple.	D 120 mgr sc (Xgeva) ZA 4 mgr IV 1 inyección/4ss	15 MRONJ J: 6 MRONJ D 9 MRONJ J ZA	NR	Hipocalcemia Anemia	Fases de reacción aguda Toxicidad renal	D: 21,4 ms ZA: 15,4 ms	Supervivencia global y progresión de la enfermedad: Similar en ambos grupos
Gnant 2015 ⁽²⁰⁾	3420 pacientes mujeres 1711 D 1709 Placebo Edad Promedio: 64 a Seguimiento: 36 ms	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de Mama que reciben inhibidores de la aromatasa	D 60 mgr sc (Prolia) P sc 1 inyección/6 ms	0 MRONJ	35 Problemas dentales NR porcentajes	Desordenes musculoesquelético y del tejido conjuntivo Desordenes del sistema nervioso Desordenes oculares Desordenes endocrinos	No hay grupo Bisfosfonato	NR	Supervivencia global: Datos NR Reducción de la progresión de la enfermedad: A favor de Grupo D
Stopeck 2016 ⁽⁵⁾	652 mujeres con Ca. de Mama 318 D/D 334 ZA/D 265 varones con Ca de Próstata 147 D/D 118 ZA/D Edad Promedio: 70 a Seguimiento: 50 ms	Cáncer de Mama Cáncer de Próstata	D 120 mgr sc (Xgeva) ZA 4 mgr IV 1 inyección/4ss	38 MRONJ en Ca Mama 20 MRONJ D/D 18 MRONJ ZA/D 19 MRONJ Ca Próstata 12 MRONJ D/D 7 MRONJ ZA/D	Exodoncias Pobre higiene oral Prótesis NR porcentajes	Hipocalcemia Infección: nasofaríngea, tracto urinario, gripe y neumonía Artralgia Anemia Astenia Fatiga Regreso del dolor Malignidad	Similar en ambos grupos, siendo en el Ca. Mama los efectos adversos mayores que en el Ca. Próstata.	NR	Supervivencia global y progresión de la enfermedad: Similar en ambos grupos

Abreviaturas: D: Denosumab, ZA: Ácido Zolendronico, P: Placebo, IV: Intravenoso, a: años, ms: meses, sc: subcutáneo, ss: semanas, NR: No Reseñados, Ca: Cáncer, Fx: Fracturas.

Tabla 2. - Osteonecrosis Maxilar asociada a Denosumab en la indicación de Osteoporosis.

Autor/ Año	Materiales y Métodos Edad Promedio Seguimiento	Indicación	Pauta de farmacoterapia empleada	MRONJ registradas	Factores de Riesgo de MRONJ	Otras Complicaciones del grupo Denosumab	Otras Complicaciones del grupo Bisfosfonato	Porcentaje de Nuevas Fracturas vertebrales en el último año	Porcentaje de Fracturas no vertebrales en el último año	Fracturas no vertebrales más comunes
Cummings 2009 ⁽²¹⁾	7393 pacientes 3702 D 3691 P Edad Promedio: 72,5 a Seguimiento: 36 ms	Mujeres postmenopáusicas con osteoporosis	D 60 mgr (Prolia) P 1 inyección sc/6 ms	0 MRONJ	NR	Infección Cáncer Eventos Cardiovasculares Eczema Celulitis	No hay grupo Bisfosfonato	D: 2,3 % (IA) P: 7,2% (IA)	D: 6,5 % (IA) P: 8,0 % (IA)	D: Cadera: 0,7 % P: Cadera: 1,2 %
Papapoulos 2012 ⁽²²⁾	6478 pacientes 3272 D L (5 a) (5 P (3 a)+)3206 D C(2 a) Seguimiento: Edad Promedio: 74,8 a Seguimiento: 60 ms	Mujeres postmenopáusicas con osteoporosis	D 60mgr (Prolia) P 1 inyección sc/6 ms	2 MRONJ: 0 MRONJ D L 2 MRONJ D C	NR	Hipocalcemia Infección Celulitis Eczema Pancreatitis Malignidad	No hay grupo Bisfosfonato	D L: 1,4% D C: 0,9% P: 2,2 %	D L: 1,1% D C: 1,7 % P: 2,6 %	DL: Muñeca: 21 Costilla: 9 Cadera: 7 Tobillo: 7 DC: Muñeca: 30 Cadera: 14 Tobillo: 13 Pie: 9
Bone 2013 ⁽²³⁾	4550 Pacientes 2343 D L (6 a) P (3 a) +2207 D C (3 a) Edad Promedio: 70 a Seguimiento: 62 ms	Mujeres postmenopáusicas con osteoporosis	D 60mgr (Prolia) P 1 inyección sc/6 ms	6 MRONJ: 4 MRONJ D L 2 MRONJ D C	NR	Hipocalcemia Infección Celulitis Eczema Pancreatitis Malignidad	No hay grupo Bisfosfonato	D L: 3,7 % D C: 3,0 % P: 7,3 %	D L: 2,9 % D C: 4,3 % P: 6,4 %	DL: Muñeca: 31 Costilla: 11 Cadera: 9 Tobillo: 9 DC: Muñeca: 49 Tobillo: 15 Cadera: 14 Húmero: 9 Pie: 9
Sugimoto 2015 ⁽²⁴⁾	775 Pacientes 389 D L (3 a) P (2 a) + 386 D C (1 a) Edad Promedio: 50 a Seguimiento: 36 ms	Mujeres postmenopáusicas y Hombres osteopóroticos	D 60 mgr (Prolia) P 1 inyección sc/ 6 ms	1 MRONJ: 0 MRONJ D L 1 MRONJ D C	NR	Hipocalcemia Hipersensibilidad Infección Celulitis Eczema Pancreatitis Desorden cardiovascular Malignidad	No hay grupo Bisfosfonato	D L: 0,3% D C: 1,9 % P: 8,6 % (IA)	D L: 5,1 % (IA) D C: 6,6 % (IA) P: NR %	NR

**REVISIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS
PUBLICADOS EN LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS
EN PACIENTES EN TERAPIA CON DENOSUMAB**

<p>Papa-poulos 2015 (25)</p>	<p>4550 Pacientes 2343 D L (8 a) P (3 a) + 2207 D C (5 a)</p> <p>Edad Promedio: 70 a</p> <p>Seguimiento: 86 ms</p>	<p>Mujeres postmenopáusicas osteoporóticas</p>	<p>D 60 mgr (Prolia) P 1 inyección sc/ 6 ms</p>	<p>8 MRONJ: 5 MRONJ D L 3 MRONJ D C</p>	<p>NR</p>	<p>Hipocalcemia Hipersensibilidad Infección Celulitis Eczema Pancreatitis Desorden cardiovascular Fracturas femorales Malignidad</p>	<p>No hay grupo Bisfosfonato</p>	<p>D L: 1,3 % D C: 1,8 % P: 3,1%</p>	<p>D L: 0,7 % D C: 1,4 % P: 2,5 %</p>	<p>DL: Muñeca: 57 Costilla: 17 Cadera: 13 Tobillo: 12 DC: Muñeca: 76 Cadera: 22 Tobillo: 19 Húmero: 15 Costilla: 14</p>
<p>Bone 2017 (26)</p>	<p>2626 Pacientes 1343 D L (10 a) P (3 a)+ 1283 DC (7 a)</p> <p>Edad promedio: 80,8 a</p> <p>Seguimiento: 10 años</p>	<p>Mujeres postmenopáusicas osteoporóticas</p>	<p>D 60 mg (Prolia) P 1 inyección sc/ 6 ms</p>	<p>13 MRONJ: 7 MRONJ D L 6 MRONJ D C</p>	<p>NR</p>	<p>Hipocalcemia Infección Celulitis seria Eczema Pancreatitis Malignidad Fracturas atípicas del hueso femoral Erisipelas</p>	<p>No hay grupo Bisfosfonatos</p>	<p>DL: 1,28 % DC: 1,58 % P: 3,08 %</p>	<p>DL: 1,72 % DC: 1,91 % P: 2,50 %</p>	<p>DL: Muñeca: 72 Costilla: 23 Cadera: 22 Tobillo: 17 Húmero: 12 DC: Muñeca: 92 Costilla: 20 Cadera: 26 Tobillo: 24 Húmero: 23</p>

Abreviaturas: D: Denosumab, ZA: Ácido Zolendróico, P: Placebo, IV: Intravenoso, a: años, ms: meses, sc: subcutáneo, ss: semanas, NR: No Reseñados
DL: Denosumab Longterm, administración de forma continuada de Denosumab. D C: Denosumab Cross-Over, administración durante el tiempo reseñado de Placebo y luego de Denosumab., P: Placebo, IA: Incidencia Acumulativa

En resumen, para la indicación de tumores sólidos de metástasis óseas la farmacoterapia empleada fue en Grupo Denosumab de 120 mgr subcutáneo (4,5,14-19) y de 60 mgr subcutáneo (20), Grupo Ácido Zolendróico de 4 mgr intravenoso (4, 5, 14, 15, 16, 19) y Grupo Placebo subcutáneo (17-20), todos se administraron cada cuatro semanas (4, 5, 14, 15, 16, 19), excepto el Grupo Denosumab con dosis de 60 mgr subcutáneo, que fue cada 6 meses (20). Con respecto a las MRONJ, fueron similares el número registrado en Grupo Denosumab y Grupo Ácido Zolendróico (4, 5, 16, 19), excepto dos ensayos clínicos que encontraron más MRONJ en Grupo Denosumab (14, 15). Cuando se establecían Grupo Denosumab y Grupo Placebo como materiales y métodos, fue mayor las MRONJ en Grupo Denosumab en un ensayo clínico (17) ya que en el otro ensayo clínico no refiere MRONJ (20) y en el Grupo Denosumab tiene bajo número de MRONJ (18). En los factores de riesgo de MRONJ observados, fue semejante en Grupo Denosumab y Grupo Ácido Zolendróico, Grupo Denosumab y Grupo Placebo y Grupo Denosumab, co-

respondiendo a exodoncias (4, 5, 14, 15, 17, 18), pobre higiene oral, prótesis removible (4,5,14,15,17) y quimioterapia (4, 14, 15) siendo la exodoncia el más destacado de todos ellos. Las complicaciones más frecuentes fueron la hipocalcemia (4, 5, 14, 15, 16, 19), la anemia, la anorexia, náuseas/fatigas/vómitos y constipados (5, 15, 19) en el Grupo Denosumab y Grupo Ácido Zolendróico, predominando en este último las fases de reacción aguda y los efectos adversos renales (4, 14, 19) y en el Grupo Denosumab y Grupo Placebo, las complicaciones más frecuentes son la hipocalcemia, infección del tracto urinario, regreso del dolor, progresión del tumor, hematuria y la diarrea (17), además de los desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, desórdenes del sistema nervioso, desórdenes oculares y desórdenes endocrinos (20) y en el Grupo Denosumab, fueron la hipocalcemia, hipofosfatemia, infección, malignidad, anemia, regreso del dolor, dolor en extremidades y/o dolor de cabeza, artralgia, náuseas y fatiga. (18) El tiempo para diferir las complicaciones relacionadas con el esqueleto (SRE) fue similar en Grupo Denosu-

mab y Grupo Ácido Zolendróico, no siendo inferior el Grupo Denosumab al Grupo Ácido Zolendróico en diferir estas complicaciones ^(4,15,19), con respecto a Grupo Denosumab y Grupo Placebo no aparece referido el tiempo ^(17,20) y en el Grupo Denosumab, el tiempo para diferir es similar a los observados en otros ensayos clínicos. ⁽¹⁸⁾ La supervivencia global de la enfermedad y la reducción de la enfermedad fue Estos datos están acorde con la literatura observada, en la que para la indicación de tumores sólidos de metástasis óseas, se han observado como el Grupo Denosumab consigue resultados significativamente mejores que el Grupo Placebo y resultados similares a los obtenidos con el Grupo Ácido Zolendróico en diferir las complicaciones relacionadas con el esqueleto, supervivencia global de la enfermedad y reducción de la progresión de la misma. Por tanto el

El MRONJ en la indicación de tumores sólidos de metástasis ósea, según los ensayos clínicos recopilados y la literatura reseñada, se encuentra en Grupo Denosumab de un 0,7 % a 1,9 % (de 70 a 90 casos por 10.000 pacientes con cáncer), en Grupo Ácido Zolendróico de un 0,7 % a 6,7 % (100 casos por 10.000 pacientes con cáncer) y en Grupo Placebo de un 0 % a 0,019 % (0-1,9% casos por 10.000 pacientes con cáncer), por lo que el riesgo de desarrollar MRONJ aso- En resumen, para la indicación de osteoporosis, no hay Grupo Denosumab y Grupo Ácido Zolendróico sino Grupo Denosumab Longterm (DL) y Grupo Denosumab Crossover (DC) ⁽²²⁻²⁶⁾ y Grupo Denosumab y Grupo Placebo ⁽²¹⁾. La pauta de farmacoterapia es de Denosumab 60 mgr o placebo, una inyección subcutánea cada seis meses ⁽²¹⁻²⁶⁾. Con respecto a MRONJ registradas, es mucho menor en número que para la indicación de tumores sólidos de metástasis óseas, siendo similar en Grupo Denosumab Longterm y Grupo Denosumab Crossover ⁽²²⁻²⁶⁾, no estando indicadas en Grupo Denosumab y Grupo Placebo ⁽²¹⁾. En los factores de riesgo de MRONJ observados, en ningún ensayo clínico seleccionado se ha reseñado ⁽²¹⁻²⁶⁾. Las complicaciones más frecuentes, tanto del Grupo Denosumab Longterm como del Grupo Denosumab Crossover, son hipocalcemia, infección, celulitis, eczema, pancreatitis y nueva ma-

Estos datos están en asonancia con la literatura revisada, en la que para la indicación de osteoporosis se ha observado como el Grupo Denosumab Longterm obtiene mejores resultados que el Grupo Denosumab Crossover al igual que el Grupo Denosumab con respecto al Grupo Placebo, alcanzando logros en reducir los biomarcadores óseos y aumentar la densidad mineral ósea que se traduce en disminuir la tasa de nuevas fracturas vertebrales y

El MRONJ en la indicación de osteoporosis, según los ensayos clínicos recopilados y la literatura revisada,

similar en ambos grupos, Grupo Denosumab y Grupo Ácido Zolendróico ^(4,5,14,15,19) y una reducción significativa de la enfermedad en Grupo Denosumab al compararlo con Grupo Placebo. ^(17,20) y en el Grupo Denosumab, la supervivencia global de la enfermedad no está reseñada pero la reducción de la misma es positiva. ⁽¹⁸⁾

Grupo Denosumab, mejoraría la calidad de vida de estos pacientes y representaría una opción de tratamiento para este tipo de patologías. Además habrá que tener en cuenta los efectos secundarios de la terapia con Denosumab, entre los que destacan la hipocalcemia, la anemia, el regreso del dolor y la artralgia, de todas ellas la complicación que más prepondera es la hipocalcemia, para la que habrá que tomar suplementos de Calcio y Vitamina D. ^(4,5,14-20) ciada a Grupo Denosumab en pacientes con Cáncer, es comparable con Grupo Ácido Zolendróico, pero el riesgo es sustancialmente más reducido cuando lo comparamos con el Grupo Placebo (0-0,019 %) ⁽³⁾. En los factores de riesgo de MRONJ, la cirugía oral y más concretamente la exodoncia, es el mayor factor de riesgo predisponente para desarrollar MRONJ, estando entre el 52 al 61 % para precipitar su aparición. ⁽³⁾

lignidad ⁽²²⁻²⁶⁾ y las del Grupo Denosumab y Grupo Placebo, son infección, cáncer, eventos cardiovasculares, eczema y celulitis ⁽²¹⁾. El porcentaje de nuevas fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales, por lo general fueron mayores en Grupo Denosumab Crossover que en Grupo Denosumab Longterm ⁽²²⁻²⁶⁾ y en el Grupo Denosumab y Grupo Placebo fue mayor en Grupo Placebo que en el Grupo Denosumab ⁽²¹⁾, tanto en incidencia en el último año como acumulativa. Las fracturas no vertebrales más comunes de mayor a menor fueron muñeca, costilla, cadera, tobillo, pie y húmero, observándose superior en número en el Grupo Denosumab Crossover que en Grupo Denosumab Longterm ⁽²²⁻²⁶⁾ y en el Grupo Denosumab y Grupo Placebo, las únicas fracturas no vertebrales reseñadas fueron las de la cadera, siendo mayor el porcentaje en Grupo Placebo que en Grupo Denosumab. ⁽²¹⁾

fracturas no vertebrales. De los efectos secundarios a la terapia con Denosumab, las complicaciones que más se repiten son la hipocalcemia, la infección, la celulitis, el eczema, la pancreatitis y la nueva malignidad y de todas ellas la que más se acentúa es la hipocalcemia, para la que se tendrá que tomar suplementos de Calcio y Vitamina D, tal y como se ha mencionado anteriormente. ⁽²¹⁻²⁶⁾

se encuentra en Grupo Denosumab de un 0,04 % (4 casos por 10.000 pacientes con osteoporosis), en Grupo Ácido Zolendróico de un 0,1 % a 0,21 % (10-

21 casos por 10.000 pacientes con osteoporosis) y en Grupo Placebo de un 0 % a 0,02 % (0-2% casos por 10.000 pacientes con osteoporosis), por lo que el riesgo de MRONJ asociada a Grupo Ácido Zolendrónico o Grupo Denosumab (0,017-0,04 %) en pa-

cientes con osteoporosis es comparable con Grupo Placebo (0-0,02 %) ⁽³⁾. En los factores de riesgo de MRONJ, no hay ninguno descrito en las tablas por lo que no se puede discutir.

CONCLUSIONES

- Existen casos registrados de MRONJ asociada a Denosumab, siendo más estrecha la incidencia en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos que con osteoporosis. El número de MRONJ recopiladas en pacientes en terapia con Denosumab por metástasis óseas de tumores sólidos son equiparables a las encontradas en pacientes en terapia con Ácido Zolendrónico para la misma indicación y en pacientes con osteoporosis, la predisposición de MRONJ en ambos grupos es equiparable a Grupo Placebo.
- De entre los factores de riesgo asociados a MRONJ se encuentra: extracciones dentales, pobre higiene oral, quimioterapia y prótesis removibles. De estos factores de riesgo, el más destacado es la manipulación dental invasiva.
- En los efectos secundarios observados posterior a la terapia con Denosumab, el más común es la hipocalcemia, es por ello que se le administrarán a los pacientes suplementos de Calcio y Vitamina D. En los efectos secundarios observados posterior a la terapia con Bisfosfonatos, los más comunes fueron las fases de reacción aguda y complicaciones renales.
- El perfil de eficacia y seguridad para las indicaciones reseñadas demostró obtener buenos resultados al compararlo con grupo Bisfosfonato y una mejora significativa frente al Grupo Placebo.

4. Henry, D; Costa, L; Goldwasser, F et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2011; 29:1125-1132.

5. Stopeck, A; Fizazi, K; Body, J-J et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2016; 24:447-55.

6. Aghaloo, T; Felsenfeld A; and Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68: 959-963.

7. Hanley, D, A; Adachi, J. D.; Bell, A et al. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract*. 2012; 66: 1129-31.

8. O'Halloran, M; Boyd, N. M; Smith A. Denosumab and osteonecrosis of the jaws - the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. *Aust Dent*. 2014; 59: 516-519.

9. Brown, J. P; Roux, C; Ho, P. R et al. Denosumab significantly increases bone mineral density and reduces bone turnover compared with monthly oral ibandronate and risedronate in postmenopausal women who remained at higher risk for fracture despite previous suboptimal treatment with an oral bisphosphonate. *Osteoporos Int*. 2014; 25:1953-1961.

10. Boquete-Castro, A; Gómez-Moreno, G; Calvo-Guirado, JL et al. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res*. 2016; 27:367-75.

11. Ferrari-Lacraz, S; Ferrari, S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? *Osteoporos Int*. 2011; 22:435-446.

12. Katsarelis, H; Shah, N P; Dhariwal, D K et al. Infection and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res*. 2015; 94:534-539.

13. Qi, W-X; Tang, L-N; He, A-N et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol*. 2014; 19:403-410.

14. Stopeck, AT; Lipton, A; Body J-J et al. De-

BIBLIOGRAFÍA

1. Roux, C; Hofbauer, LC; Ho, PR et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: Efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone*. 2014; 58: 48-54.

2. Recknor, C; Czerwinski, E; Bone, H et al. Denosumab Compared With Ibandronate in Postmenopausal Women Previously Treated With Bisphosphonate Therapy. A Randomized Open-Label Trial. *Osteoporos Int*. 2014; 25:1953-61.

3. Ruggiero, SL; Dodson, TB; Fantasia, J, 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; 72:1938-56.

nosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 5132-9.

15. Fizazi, K; Carducci, M; Smith, M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011; 377: 813-822.

16. Scagliotti, G; Hirsh, V; Siena, S et al. Overall Survival Improvement in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab Versus Zoledronic Acid Subgroup Analysis from a Randomized Phase 3 Study. *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 1823-1829.

17. Smith, M; Saad, F; Coleman, R et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 379: 39-46.

18. Chawla, S; Henshaw, R; Seeger, L et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 901-08.

19. Henry, D; Vadhan-Raj, S; Hirsh, V et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer*. 2014; 22:679-687.

20. Gnant, M; Pfeiler, G; Dubsy, P et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 433-43.

21. Cummings, SR; San Martín, J; McClung, MR et al. Denosumab for prevention of fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; 361: 756-65.

22. Papapoulos, S; Chapurlat, R; Libanati, C et al. Five Years of Denosumab Exposure in Women with Postmenopausal Osteoporosis: Results from the First Two Years of the FREEDOM Extension. *J Bone Miner Res*. 2012; 27:694-701.

23. Bone, H; Chapurlat, R; Brandi, M-L et al. The Effect of Three or Six Years of Denosumab Exposure in Women with Postmenopausal Osteoporosis: Results from the FREEDOM Extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 4483-4492.

24. Sugimoto, T; Matsumoto, T; Hosoi, T et

al. Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *Osteoporos Int*. 2015; 26:765-74.

25. Papapoulos, S; Lippuner, K; Roux, C et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*. 2015; 26:2773-83.

26. Bone, HG; Wagman, RB; Brandi, ML et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5:513-523.

Normas de publicación

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista Andaluza de Cirugía Bucal publica artículos científicos relacionados con el campo de la Cirugía Bucal que sean de interés para cualquier odontoestomatólogo que desarrolle dicha área en su práctica profesional.

El Comité Editorial seguirá de forma estricta las directrices expuestas a continuación, siguiendo la normativa de Vancouver. Los artículos que no se sujeten a ellas serán devueltos para corrección, de forma previa a la valoración de su publicación.

Todos los artículos remitidos a esta revista deberán ser originales, no publicados ni enviados a otra publicación, siendo el autor el único responsable de las afirmaciones sostenidas en él.

Todos aquellos autores que quieran mandar su artículo científico podrán hacerlo enviándolo vía e-mail revista@aacib.es, enviando un archivo con el texto del manuscrito en formato Word para PC, y las imágenes en archivos distintos en formato TIFF o JPG.

TIPOS DE ARTÍCULOS

1. Artículos originales, que aporten nuevos datos clínicos o de investigación básica relacionada con la Cirugía Bucal.

2. Revisiones y puesta al día que supongan la actualización, desde un punto de vista crítico científico y objetivo, de un tema concreto. No existe limitación en el número de citas bibliográficas, si bien se recomienda al autor o autores, que sean las mínimas posibles, así como que sean pertinentes y actualizadas. Además, dado el interés práctico de esta publicación, el texto debe estar apoyado en un adecuado material iconográfico.

3. Resúmenes comentados de literatura actual. Serán encargados por la Revista a personas cualificadas e interesadas en realizar una colaboración continuada.

4. Casos clínicos, relacionados con problemas poco frecuentes o que aporten nuevos conceptos terapéuticos, serán publicados en esta sección. Deben contener documentación clínica e iconográfica completa pre, per y postoperatoria, y del seguimiento ulterior, así como explicar de forma clara el tratamiento realizado. El texto debe ser conciso y las citas bibliográficas limitarse a las estrictamente necesarias. Resultarán especialmente interesantes secuencias fotográficas de tratamientos multidisciplinarios de casos complejos o técnicas quirúrgicas.

5. Cartas al director que ofrezcan comentarios o críticas constructivas sobre artículos previamente publicados u otros temas de interés para el lector. Deben tener una extensión máxima de dos folios tamaño DIN-A4 escritos a doble espacio, centradas en un tema específico y estar firmadas. En caso de que se viertan comentarios sobre un artículo publicado en esta revista, el autor del mismo dispondrá de la oportunidad de respuesta. La pertinencia de su publicación será valorada por el Comité Editorial.

6. Otros, se podrán publicar, con un formato independiente,

documentos elaborados por Comités de Expertos o Corporaciones de reconocido prestigio que hayan sido aceptados por el Comité Editorial.

AUTORES

Únicamente serán considerados como autores aquellos individuos que hayan contribuido significativamente en el desarrollo del artículo y que, en calidad de tales, puedan tomar pública responsabilidad de su contenido. Su número, no será, salvo en casos excepcionales, superior a 7. A las personas que hayan contribuido en menor medida les será agradecida su colaboración en el apartado de agradecimientos. Todos los autores deben firmar la carta de remisión que acompañe el artículo, como evidencia de la aprobación de su contenido y aceptación íntegra de las normas de publicación.

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

El documento debe ser enviado, en formato Word para PC sobre una página de tamaño DIN-A4 blanco, a 1,5 espacio de interlineado, con márgenes mínimos de 25 mm y con hojas numeradas. Asimismo, se enviarán las imágenes en formato JPG o TIFF en archivos independientes al documento, nunca insertadas en el texto.

Los artículos originales deberán seguir la siguiente estructura:

Primera página

Debe contener:

1. El título del artículo y un subtítulo no superior a 40 letras y espacios, en español.
2. El nombre y dos apellidos del autor o autores, con el (los) grado(s) académico(s) más alto(s) y la afiliación a una institución si así correspondiera.
3. El nombre del departamento(s) e institución(es) responsables.
4. La negación de responsabilidad, si procede.
5. El nombre del autor responsable de la correspondencia sobre el documento.
6. La(s) fuente(s) de apoyo en forma de subvenciones, equipo o fármacos y el conflicto de intereses, si hubiera lugar.

Resumen

Una página independiente debe contener, el título del artículo y el nombre de la revista, un resumen estructurado del contenido del mismo, no superior a 200 palabras, y el listado de palabras clave en español. Las palabras clave serán entre 3 y 10 términos o frases cortas de la lista del «Medical Subject Headings (MeSH)» del «Index Medicus».

Los trabajos de investigación originales contendrán resúmenes estructurados, los cuales permiten al lector comprender rápidamente, y de forma ordenada el contenido fundamental, metodológico e informativo del artículo. Su extensión no debe ser superior a 200 palabras y estará estructurado en los siguientes apartados: introducción (fundamento y objetivo), material y metodología, resultados y conclusiones.

Introducción

Debe incluir los fundamentos y el propósito del estudio, utilizando las citas bibliográficas estrictamente necesarias. No se debe realizar una revisión bibliográfica exhaustiva, ni incluir datos o conclusiones del trabajo que se publica.

Material y metodología

Será presentado con la precisión que sea conveniente para que el lector comprenda y confirme el desarrollo de la investigación. Métodos previamente publicados como índices o técnicas deben describirse solo brevemente y aportar las correspondientes citas, excepto que se hayan realizado modificaciones en los mismos. Los métodos estadísticos empleados deben ser adecuadamente descritos, y los datos presentados de la forma menos elaborada posible, de manera que el lector con conocimientos pueda verificar los resultados y realizar un análisis crítico. En la medida de lo posible las variables elegidas deberán ser cuantitativas, las pruebas de significación deberán presentar el grado de significación y si está indicado la intensidad de la relación observada y las estimaciones de porcentajes irán acompañadas de su correspondiente intervalo de confianza. Se especificarán los criterios de selección de individuos, técnica de muestreo y tamaño muestral, empleo de aleatorización y técnicas de enmascaramiento. En los ensayos clínicos y estudios longitudinales, los individuos que abandonan los estudios deberán ser registrados y comunicados, indicando las causas de las pérdidas. Se especificarán los programas informáticos empleados y se definirán los términos estadísticos, abreviaturas y símbolos utilizados.

En los artículos sobre ensayos clínicos con seres humanos y estudios experimentales con animales, deberá confirmarse que el protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos y Experimentación Animal del centro en que se llevó a cabo el estudio, así como que el estudio ha seguido los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983.

Los artículos de revisión deben incluir la descripción de los métodos utilizados para localizar, seleccionar y resumir los datos.

Resultados

Aparecerán en una secuencia lógica en el texto, tablas o figuras, no debiendo repetirse en ellas los mismos datos. Se procurará resaltar las observaciones importantes.

Discusión

Resumirá los hallazgos relacionando las propias observaciones con otros estudios de interés y señalando las aportaciones y limitaciones de unos y otros. De ella se extraerán las oportunas conclusiones, evitando escrupulosamente afirmaciones gratuitas y conclusiones no apoyadas completamente por los datos del trabajo.

Agradecimientos

Únicamente se agradecerá, con un estilo sencillo, su colaboración a personas que hayan hecho contribuciones sustan-

ciales al estudio, debiendo disponer el autor de su consentimiento por escrito.

Bibliografía

Las citas bibliográficas deben ser las mínimas necesarias. Como norma, no deben superar el número de 30, excepto en los trabajos de revisión, en los cuales el número será libre, recomendando, no obstante, a los autores, que limiten el mismo por criterios de pertinencia y actualidad. Las citas serán numeradas correlativamente en el texto, tablas y leyendas de las figuras, según el orden de aparición, siendo identificadas por números arábigos en superíndice.

Se recomienda seguir el estilo de los ejemplos siguientes, que está basado en el Método Vancouver, «Samples of Formatted References for Authors of Journal Articles», que se puede consultar en la siguiente web: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Se emplearán los nombres abreviados de las revistas de acuerdo al «Abridged Index Medicus Journal Titles», basado en el «Index Medicus». Puede consultarlo aquí (<https://www.nlm.nih.gov/bsd/aim.html>)

Es recomendable evitar el uso de resúmenes como referencias, y no se aceptará el uso de «observaciones no publicadas» y «comunicaciones personales». Se mencionarán todos los autores si son menos de seis, o los tres primeros y et al, cuando son siete o más.

Tablas

Deben presentarse en hojas independientes numeradas según su orden de aparición en el texto con números arábigos. Se emplearán para clarificar puntos importantes, no aceptándose la repetición de datos bajo la forma de tablas y figuras. Los títulos o pies que las acompañen deberán explicar el contenido de las mismas.

Figuras

Serán consideradas figuras todo tipo de fotografías, gráficas o dibujos, deberán clarificar de forma importante el texto y su número estará reducido al mínimo necesario.

Se les asignará un número arábigo, según el orden de aparición en el texto, siendo identificadas por el término «Figura», seguido del correspondiente guarismo.

Los pies o leyendas de cada una deben ir indicados y numerados.

Las imágenes deben enviarse, preferentemente en formato JPG o TIFF, con una resolución de 300 píxeles por pulgada, nunca pegadas en el documento de texto.

AUTORIZACIONES EXPRESAS DE LOS AUTORES A RACIB

Los autores que envíen sus artículos a RACIB para su publicación, autorizan expresamente a que la revista reproduzca el artículo en la página web de la que RACIB es titular.

PATROCINADORES AACIB:

BIOHORIZONS®

oxteia

 **Sanhigia**
TODO PARA LA CIRUGÍA DENTAL


SoluDenta
SOLUCIONES DENTALES


Osteògenos
Dental Surgical Devices

 **NORMON**
DENTAL

 **inibsa**
DENTAL