

## Artículo original

# Abordaje De La Osteonecrosis De Los Maxilares Con Nuevas Técnicas: Plasma Rico En Fibrina (PRF).

Nuria Tortosa Hita: DDS, Alumna de la X edición del Máster de Cirugía Bucal, Implantes y Periodoncia de Málaga, España.

Ana Boquete Castro: DDS, MSc, Ph. D., Coordinadora de la Cátedra de Formación I + D en Odontología Clínica de la UCAM – Murcia, España.

Tortosa N, Boquete A. Abordaje De La Osteonecrosis De Los Maxilares Con Nuevas Técnicas: Plasma Rico En Fibrina (PRF). Revista Científica PgO 2020;17:1-13

## Introducción

Desde 2003 se han reportado diferentes casos en los que se establece una asociación entre el uso de un determinado grupo de fármacos, los bifosfonatos y la aparición de lesiones óseas a nivel de los maxilares, lo que se denominó Osteonecrosis de los maxilares (ONM) por bifosfonatos. La primera referencia que encontramos en la literatura es una carta al editor enviada en ese mismo año por el autor Marx a la revista Journal Oral Maxillofacial Surgery. Éste reporta 36 casos sugiriendo dicha relación y la necesidad de más estudios. Desde entonces han salido a la luz diferentes publicaciones que también han evidenciado dicha asociación con otros fármacos antirresortivos como el Denosumab o como inhibidores de la angiogénesis. Debido a esto la AAOMS, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, cambió la denominación a Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ, medication-related osteonecrosis of the jaws)<sup>1</sup>.

### Fármacos antirresortivos y antiangiogénicos

Los **bifosfonatos** (BP) son fármacos que actúan como análogos del pirofosfato de inorgánico (Ppi). El Ppi regula la mineralización ósea al ser capaz de inhibir la calcificación al unirse a los cristales de hidroxiapatita<sup>2</sup>. Más recientemente, se ha sugerido que los bifosfonatos también funcionan para limitar tanto la apoptosis de los osteoblastos como la de los osteocitos<sup>3,4</sup>. Se sabe que además de tener influencia inhibiendo los osteoclastos, actúa inhibiendo la proliferación de los fibroblastos al impedir la expresión del factor de crecimiento TGF-B<sup>5</sup>.

Se utilizan principalmente para el tratamiento de enfermedades que cursan con resorción ósea como la osteoporosis o diversas enfermedades metastásicas como la enfermedad de Paget, cáncer de mama o hipercalcemia maligna<sup>6</sup>. Se pueden administrar de forma oral o intravenosa. Entre los BP orales encontramos alendronato (Fosamax), Risedronato (Actonel) e Ibandronato (Boniva) y entre los intravenosos lo más utilizados son Pamidronato, Ibandronato y ácido zoledrónico (Reclast, Zometa).

Debido a sus características farmacológicas estos fármacos son rápidamente eliminados del torrente sanguíneo para unirse a la hidroxiapatita de la matriz ósea de los lugares donde se produce remodelación. Esta alta afinidad por el mineral óseo permite que los bifosfonatos logren una concentración local alta en todo el esqueleto lo que conduce a una excesiva resorción ósea mediada por osteoclastos<sup>3,7</sup>.

Aunque el uso de bifosfonatos y el desarrollo de ONM se han asociado en diversas publicaciones aún no se ha identificado una relación causal directa ya que su mecanismo de acción no termina de ser comprendido. y se proponen además diferentes factores de riesgo.

Los **inhibidores de la angiogénesis** han demostrado eficacia a la hora de tratar patologías cancerosas o tumorales a nivel gastrointestinal. La angiogénesis es un proceso que implica el crecimiento, la migración y la diferenciación de las células endoteliales para formar nuevos vasos sanguíneos mediante el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Esto limita la cicatrización.

	BP INTRAVENOSOS	BP ORALES
<b>INCIDENCIA</b>	Relativamente frecuente: 0,8-12%	Muy infrecuente: 0,01-0,04%
<b>TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN</b>	Corto: 9,3- 14,1 meses	Largo: 3,3-10,2 años
<b>LOCALIZACIÓN</b>	Mandíbula / maxilar superior / ambos	
<b>SECTORES POSTERIORES</b>	Mayoritariamente en mandíbula	
<b>TAMAÑO DE EXPOSICIÓN</b>	Mayor tamaño	Menor tamaño
<b>ANTECEDENTE QUIRÚRGICO</b>	70% de los casos	50% de los casos
<b>EVOLUCIÓN</b>	Impredecible	Más favorable

*\*Tabla tomada de SECOM, Junquera et al. 2008<sup>8</sup>*

El **Denosumab** es anticuerpo mononuclear que actúa como un inhibidor del ligando llamado RANK-L impidiendo su unión al RANK (receptor que se encuentra en los osteoblastos) impidiendo la activación de los osteoclastos y aumentando la densidad ósea. Se utiliza principalmente para osteoporosis. Al interferir de manera indirecta en la actividad de los osteoclastos y no unirse de forma directa a la matriz se ha observado que al suspender el tratamiento durante seis meses el riesgo de osteonecrosis disminuye<sup>1</sup>. El tiempo promedio necesario para que aparezcan los efectos adversos es más largo para Denosumab en comparación con el ácido zoledrónico, aunque también reflejan que la gravedad de la ONM es mayor en los casos tratados con este medicamento<sup>9</sup>.

### Osteonecrosis de los maxilares por medicamentos

#### Descripción

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) es una patología rara pero grave y puede afectar a ambas arcadas, aunque es más común en la mandíbula. Se manifiesta como una o más lesiones óseas necróticas, generalmente expuestas en la cavidad oral y que persisten durante al menos 8 semanas<sup>10</sup>.

La ONM es una patología que se define con los siguientes criterios clínicos determinados por la AAOMS Position Paper<sup>1</sup> en 2014:



- Tratamiento actual o previo con fármacos anti-resortivos o antiangiogénicos.
- Hueso expuesto necrótico con o sin presencia de una fistula intraoral o extraoral en la región maxilofacial y más de 8 semanas de evolución.
- Sin antecedentes de radioterapia en las mandíbulas o enfermedad metastásica a nivel maxilofacial (lo cual si puede dar lugar a osteonecrosis química o física)

La sociedad española de cirugía oral y maxilofacial, SECOM, define que esta exposición ósea puede aparecer de forma espontánea pero más frecuentemente suele ser secundaria a un trauma local como por ejemplo una exodoncia. De aquí la importancia de una buena anamnesis antes de cualquier intervención. Puede cursar de forma asintomática y autolimitada en su tamaño, o bien acompañarse de dolor, inflamación, movilidad dentaria, eritema y supuración e incluso formarse secuestros óseos<sup>8</sup>.

**Estadios**

Según la evolución de la lesión y su clínica se distinguen diferentes estadios los cuales también marcarán nuestra pauta terapéutica. La AAOMS contemplaba clásicamente

tres estadios sin embargo en la última actualización en 2014 describieron un estadio “0” en el que no se observa hueso necrótico bien por ser una lesión inicial o bien por tratarse de un estadio más avanzado en proceso de curación.

La SECOM recomienda la biopsia del hueso expuesto ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología que motivó la utilización de dichos fármacos ya que suele tratarse de patologías tumorales o cancerosas.

La siguiente tabla muestra un resumen de la clínica y características más destacables de los estadios mencionados:

ESTADIOS		CLÍNICA
SIN evidencia clínica de hueso necrótico	<b>0</b> Síntomas inespecíficos (odontalgia o dolor maxilar) Fase inicial o de curación de un estadio tardío	Hallazgos clínicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Movilidad dental no asociada a enfermedad periodontal</li> <li>• Fístulas sin asociación a necrosis pulpar o lesión periodontal</li> </ul>
	<b>I</b> asintomáticos SIN evidencia de infección	Hallazgos radiológicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida ósea alveolar</li> <li>• No regeneración ósea tras extracción</li> <li>• Cambios en el patrón trabecular óseo</li> <li>• Zonas osteoescleróticas</li> <li>• Espesamiento del ligamento periodontal</li> </ul>
	<b>II</b> sintomáticos CON evidencia de infección	
Hueso EXPUESTO NECRÓTICO O FÍSTULA proveniente del hueso	<b>III</b> sintomáticos CON evidencia de infección + Uno o más de los siguientes signos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hueso necrótico que se extiende más allá de la zona alveolar</li> <li>• Fractura patológica</li> <li>• Comunicación orosinusal u oroantral</li> <li>• Fístula extraoral</li> <li>• Osteólisis que se extiende al borde inferior mandíbula o suelo del seno maxilar</li> </ul>



Fotografías tomadas del "Cuadro clínico y diagnóstico de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos" de Sebastián, J. V. B.<sup>11</sup>

### Etiopatogenia

A pesar de que la ONM se reportó hace ya casi 20 años la etiopatogenia no está del todo clara. Entre las hipótesis que se barajan se encuentra no solo la inhibición de la resorción y remodelación ósea osteoclástica, sino factores concomitantes como inflamación e infección, inhibición de la angiogénesis, toxicidad de los tejidos blandos y disfunción inmune. Por ello la AAOMS postula que la etiopatogenia es multifactorial <sup>1</sup>:

1) Inhibición de la resorción y remodelación ósea osteoclástica

La inhibición de la diferenciación y función de los osteoclastos, así como y la estimulación de su apoptosis, conduce a una disminución de la reabsorción y remodelación ósea.

2) Inflamación / Infección

Los primeros estudios indicaron el posible rol de los procesos de inflamación o infecciosos en el desarrollo de la ONM, encontrándose las bacterias Actinomyces en diversas biopsias.

3) Inhibición de la angiogénesis

La osteonecrosis se considera clásicamente una interrupción en el suministro vascular o necrosis avascular.

4) Toxicidad de los bifosfonatos

Se ha observado en diferentes estudios es la importancia de la dosis, el tiempo de tratamiento, especialmente a nivel intravenoso. En el caso de los BP orales se han reportado menos casos.

Según la Sociedad Española De Cirugía Oral Y Maxilofacial (SECOM) la osteonecrosis suele presentarse en pacientes que han tomado BP orales durante más de tres años, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años. En cambio, el tiempo de utilización de los pacientes con osteonecrosis en relación con los BP IV puede ser inferior a 1 año (9,3 meses para el ácido Zoledrónico y 14,1 meses para el Pamidronato) <sup>8</sup>.



## 5) Disfunción inmune

En muchas ocasiones el uso de BP's está indicado para tratar diferentes tipos de patologías cancerosas por lo que el sistema inmune se ve comprometido. Éste quizá podría ser un aspecto que influyera en la aparición de ONM sin embargo este factor no explicaría la aparición de osteonecrosis en pacientes que utilizan BP para la osteoporosis.

### Afectación maxilar

Entre otras cuestiones sobre que esta patología está el hecho de que principalmente se manifiesta a nivel maxilar y no en otras regiones óseas del cuerpo. Se estipula que debido a que el hueso alveolar se encuentra en continua remodelación esto hace que los bifosfonatos se acumulen más a este nivel.

La mayor actividad de remodelación a nivel maxilar se explica por las fuerzas masticatorias: "Durante el proceso de masticación, las fuerzas de compresión se distribuyen a la base de los dientes, y en particular a la lámina dura, que tiende a responder a dichas fuerzas modificando su remodelación. Cuando hay altas concentraciones de BP, esta remodelación se inhibe, con el consiguiente aumento de la densidad ósea. En el caso de una intervención quirúrgica que involucra la mandíbula (extracciones, implantes), o en presencia de enfermedad periodontal significativa o de inflamación localizada severa, los BP's administrados a altas dosis también se extienden al área dental involucrada. Esta situación resulta en una acumulación anormal de BP en un área limitada, alcanzando concentraciones suficientes para inactivar no solo los osteoclastos, sino también los osteoblastos y osteocitos"<sup>12</sup>.

### **Abordaje clínico: prevención y protocolo de tratamiento**

Existen diferentes opciones terapéuticas para controlar la ONM según el estadio de la lesión, como el tratamiento conservador, el tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo o bien invasivo para lesiones más extensas, lo que implicaría una posterior reconstrucción. Junto a las técnicas quirúrgicas se recopilan en la literatura técnicas coadyuvantes que promueven la curación.

La **prevención** de este tipo de patología es la principal medida de abordaje ahora que en la comunidad científica es conocida y está respaldada por diferentes estudios. Es por ello necesario recalcar la importancia de realizar una

buena historia clínica y anamnesis. La comunicación con otros profesionales (oncólogos, ginecólogos, urólogos...) será la clave para evitar la aparición de dicha patología. La SECOM aconseja la previa evaluación odontológica del paciente antes de empezar el tratamiento con BP8. El objetivo es eliminar cualquier factor de riesgo: sanear, eliminar caries y focos de infección y eliminar los dientes de pronóstico dudoso. Se aconseja esperar un tiempo prudente después de las exodoncias (15- 20 días) para empezar con el tratamiento y no realizar tratamientos con implantes si se espera que el periodo de osteointegración coincida con la administración de bifosfonatos.

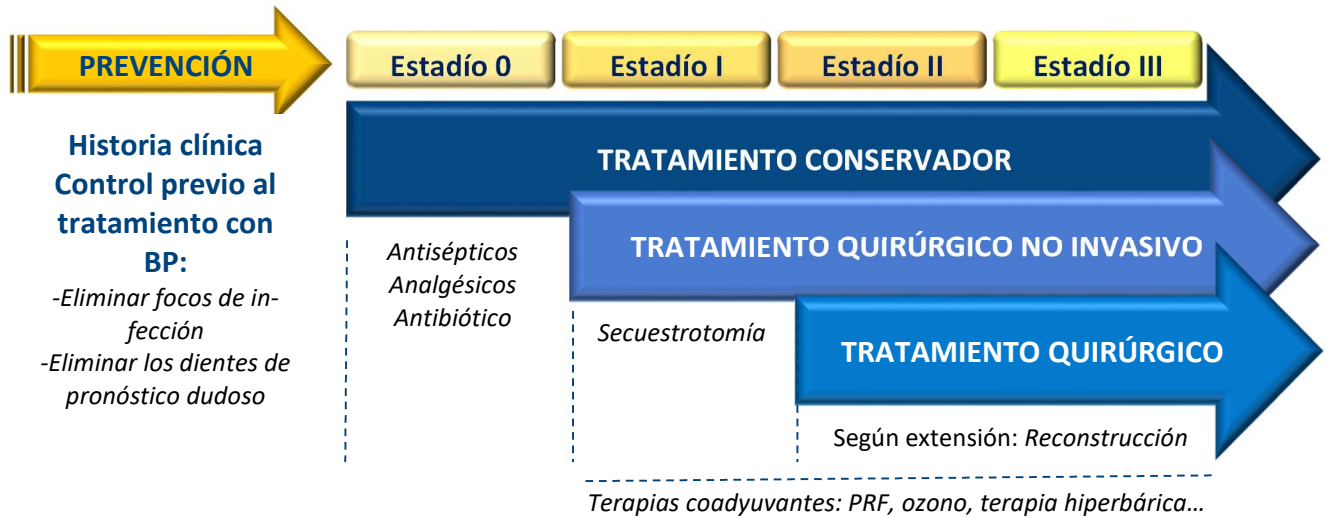
**Tratamiento conservador:** Se aconseja su empleo en todos los estadios de la ONM. Hasta ahora no hay un protocolo universalmente aceptado para el tratamiento de la ONM. El tratamiento convencional consiste en el desbridamiento de la zona expuesta y el cierre con movilización del colgajo mucoperióstico, colutorios de clorhexidina 0.12% y tratamiento analgésico y antibiótico (amoxicilina 500 mg con ácido clavulánico 125 mg (cada 8 horas durante 7 días) o metronidazol 500 mg (cada 8-12 horas durante 7 días) o ciprofloxacina 500 mg (cada 12 horas durante 7 días)).

**Tratamiento quirúrgico:** Encaminado a eliminar el tejido óseo necrótico de una manera poco invasiva preferiblemente. La extensión dependerá del tamaño de la lesión. Está indicado para estadios I, II y III.

**Tratamientos coadyuvantes:** Junto con las técnicas quirúrgicas se han estudiado el uso de diferentes terapias que promueven la curación de los tejidos ya que ésta está comprometida en la ONM. Entre estas terapias encontramos el uso de teriperatida, oxígeno hiperbárico, ozono o plasma rico en fibrina.

Incluso algunos autores proponen la pausa del medicamento "**drug-holiday**" durante un tiempo, 3 meses antes de la intervención y 3 meses después, para promover la sanación sin embargo hay mucha controversia en este punto ya que no siempre es posible y no hay literatura que lo respalde. En principio la suspensión del tratamiento sólo sería beneficioso en el caso de los bifosfonatos intravenosos y a largo plazo<sup>1,8,13</sup>.

La afección del metabolismo óseo da lugar a una difícil predicción del tratamiento, especialmente del quirúrgico, esto ha llevado a explorar otras técnicas que intenten mejorar la curación. Aquí es cuando surge la aplicación de la técnica de la aplicación de Plasma Rico en Fibrina (PRF).

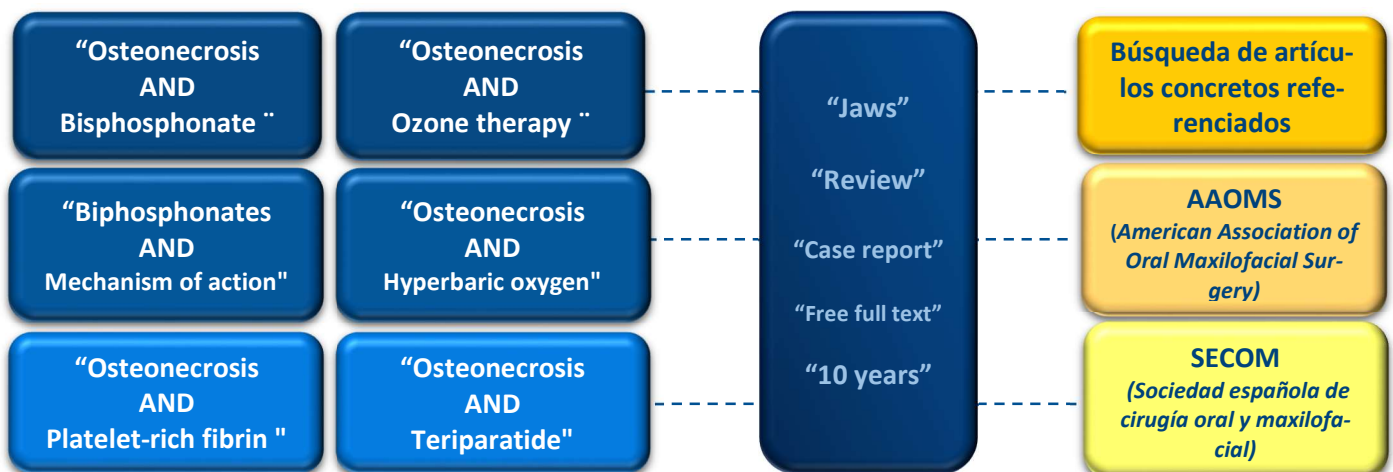


## Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases bibliográficas como Pubmed y Scielo durante los primeros meses del año 2020. También se ha realizado una búsqueda de artículos concretos a partir de las referencias de los primeros artículos obtenidos. Por otra parte, se ha consultado información en las asociaciones de referencia que estudian esta patología; Sociedad Española De Cirugía Oral Y Maxilofacial (SECOM) y American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

(AAOMS). Por último, algunos de los artículos utilizados han sido aportaciones de otros colegas de profesión.

La búsqueda se ha llevado a cabo utilizando los descriptores recogidos en la siguiente tabla. Debido al gran volumen de artículos obtenidos se han aplicado diferentes filtros para la selección de los mismos.



## Resultados

Para conocer la relación entre los bifosfonatos y la osteonecrosis y poder así asentar las bases del trabajo se realizó una búsqueda utilizando los descriptores "bisphosphonate AND Jaw AND osteonecrosis". Sin embargo, esto resultó en 2761 artículos. Tras la aplicación de los filtros " free full text" + "5 years" + " review" se redujeron los resultados a un total de 63 artículos. De entre estos se realizó una selección manual de artículos tras leer el abstract.

De la búsqueda "Platelet-rich fibrin AND osteonecrosis" se obtienen 27 artículos, al realizar una búsqueda

parecida "Platelet-rich fibrin AND bisphosphonate" se obtienen 24 artículos, los cuales eran los mismos de la búsqueda anterior.

De estos 27 artículos se descartaron 4 al añadir como descriptor "Jaw". Lo mismo ocurrió al añadir "Jaw" a la búsqueda de "Platelet-rich fibrin AND bisphosphonate"; los 24 artículos se redujeron a 21.

En total se utilizaron 29 referencias para desarrollar los diferentes puntos a tratar en este trabajo.

## Discusión

En la literatura se ha recopilado desde 2003 la asociación entre el uso de medicamentos antirresortivos, como los bifosfonatos, el Denosumab y fármacos antiangiogénicos y el riesgo de sufrir osteonecrosis a nivel de los maxilares de forma espontánea o, más frecuentemente, tras una intervención odontológica.

Sin embargo, el mecanismo de acción por lo que esto se produce es aún desconocido. Autores como Landesberg sostiene que "la fisiopatología no está bien definida y que probablemente sea de naturaleza multifactorial. Si bien es probable que esta afección esté asociada con el uso de BP, aún no se ha demostrado un efecto causal. La anatomía única, las fuerzas biomecánicas y el entorno microbiano de la cavidad oral pueden explicar por qué las lesiones de ONM muestran preferencia por la región craneofacial. Además, parece probable que la inmunosupresión y la curación de heridas alteradas desempeñan un papel en el desarrollo de la ONM"<sup>14</sup>.

El manejo de esta patología es el punto más controvertido que se encuentra en la literatura. Por lo general la línea de tratamiento a seguir es conservador y paliativo de los síntomas. El tratamiento quirúrgico viene determinado por el estadio de la lesión. En este punto varios estudios como Bermúdez-Bejarano<sup>15</sup> que analiza los protocolos de 47 artículos, o Díaz-Reverand<sup>16</sup> con 19 casos clínicos exponen diferentes protocolos para determinar qué plan de tratamiento es el más adecuado en función del estadio. Ambos estudios concluyen que los protocolos que incluían terapias coadyuvantes a la cirugía daban mejores resultados.

En este punto se encuentran diferentes terapias coadyuvantes con el fin de mejorar el resultado del tratamiento. Entre las opciones encontramos:

-Ozono: induce la formación de secuestro óseo, mejora la vascularización del hueso subyacente y estimula la formación de tejidos granulación. Agrillo reporta en una muestra de 94 pacientes tratados con ozono la resolución completa con disminución de los síntomas en 57 pacientes (60%); en 28 casos (30%) se observó una reducción marcada de las lesiones, con mejoría de los síntomas, mientras que en 9 pacientes (10%) se alcanzó solo una curación parcial de los síntomas sin ningún resultado con la lesión. El inconveniente de esta terapia es que precisa una aplicación de al menos dos veces a la semana lo que prolonga el tiempo de curación<sup>17</sup>.

-Oxígeno hiperbárico: aplicación de oxígeno en una cámara a presión para el tratamiento de lesiones e infecciones. Puesto que la osteonecrosis cursa con déficit de oxigenación en la zona expuesta, este tratamiento estaría indicado. Sin embargo, autores como Khan o Ceponis en una revisión realizada en 2017 concluye la falta de evidencia clínica en esta terapia y señala sus limitaciones debido a la necesidad de seleccionar al paciente, el número de sesiones necesarias y el coste económico<sup>18,19</sup>.

- Teriparatida: es una técnica en la que se administra de forma subcutánea la hormona teriparatida. Se emplea también en el tratamiento de la osteoporosis. El autor Pelaz realizó un estudio en el comparaba la teriparatida con el uso de PRF. Determinó que su uso es limitado puesto que está contraindicado en pacientes con cáncer metastásico debido a su participación en la promoción de metástasis y que su efecto

tiene un bajo nivel de evidencia científica. Aunque usó una muestra pequeña, se observó que el PRF

ofrece mejores resultados en comparación con la teriparatida <sup>20</sup>.



- **Plasma rico en fibrina (PRF)**: esta parece ser la terapia coadyuvante más puntera y más reflejada en la bibliografía ya que destaca por promover la regeneración en lugar de la curación como el resto de terapias ya comentadas.

**Nuevas técnicas de tratamiento: Plasma Rico En Fibrina (PRF)**

En 2001 se desarrolló la técnica de plasma rico en fibrina (PRF) por Choukroun. El PRF es un coágulo de sangre optimizado por medio de la centrifugación. La centrifugación dentro de un tubo de vidrio específico conduce a la activación de la cascada de coagulación fisiológica y, por lo tanto, a la formación de un coágulo de fibrina enriquecido con células dentro de la sangre periférica, es decir, plaquetas y leucocitos <sup>21</sup>.

Es un proceso que aún a día de hoy se sigue desarrollando y aplicando en diferentes áreas de la medicina. Este coágulo presenta una estructura de fibrina trimolecular que aloja las plaquetas que contienen factores de crecimiento que promueven

tanto la reparación como la regeneración de los tejidos blandos y duros. Se utiliza como un biomaterial autólogo que además proporciona resistencia y estabilidad como injerto. Se puede combinar con otro tipo de biomateriales actuando de forma sinérgica y sirviendo de soporte estructural de los mismos (membrana).

La técnica de PRF se obtiene tras la extracción de sangre venosa por lo general de la vena ante cubital en el antebrazo. Ésta es centrifuga de forma inmediata a 3000 RPM durante 10 minutos o 2700 RPM durante 12 minutos <sup>22</sup>. En este punto se han postulado diferentes protocolos que brindarían diferentes características al coágulo obtenido. Esta técnica no requiere el uso de anticoagulantes (trombina bovina), como ocurre con otros concentrados de plaquetas, como plasma rico en plaquetas (PRP) y plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) <sup>23</sup>.

Tras el centrifugado de los tubos con la muestra sanguínea se aprecian claramente tres estratos diferentes:





- en la parte superior del tubo nos encontraríamos con el *plasma acelular*.
- por debajo de éste la *fibrina plaquetaria*. Esta es la parte con más relevancia para el tratamiento. En ella se encuentra las plaquetas con factores de crecimiento, leucocitos y las proteínas de la matriz.
- en la parte inferior del tubo de recolección encontraríamos el *coágulo de glóbulos rojos*.

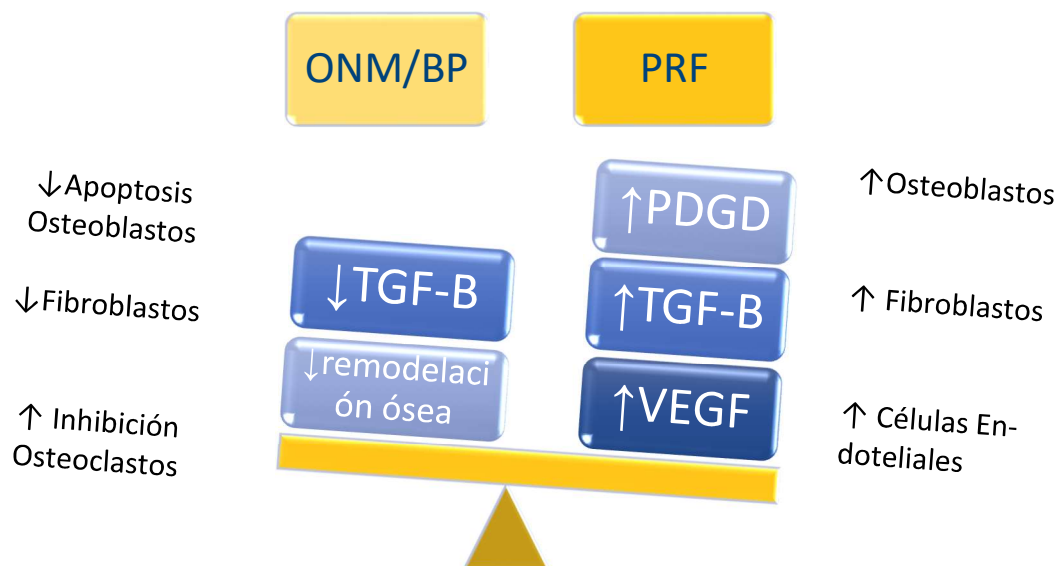
En comparación con coágulo normal encontramos que un coágulo optimizado presenta un 94% de plaquetas frente al 6% que aparece en un coágulo natural. La presencia de glóbulos rojos se ve disminuida de un 93% en un coágulo normal a un 5% en el PRF. Las células blancas aparecen en ambos tipos de coagulo con una concentración del 1%<sup>24</sup>.

Esto se traduce en una reducción del tiempo de recuperación al promoverse los fenómenos de regeneración a través de los siguientes factores de crecimiento presentes en el coagulo:

- PDGF - Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (platelet derived growth factor); induce la mitogénesis de células endoteliales y de los osteoblastos, importante papel en la angiogénesis.
- TGF- $\beta$ , Factor de Crecimiento Transformador (transforming growth factor beta) activa a los fibroblastos y preosteoblastos induciendo su mitosis y promueve su diferenciación hacia osteoblastos funcionales maduros. La secreción continuada induce a los osteoblastos para que depositen matriz ósea y a los fibroblastos para depositar matriz colágena<sup>24</sup>.
- VEGF, Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (nerve endotelial growth factor) promueve la angiogénesis.

Los fundamentos de esta técnica tratan de aunar y utilizar los efectos positivos de las sustancias implicadas en el proceso de cicatrización como plaquetas, fibrina y leucocitos<sup>21</sup>. El mecanismo de acción del PRF es por ello precisamente el mismo que se observa en la cicatrización tisular y regeneración;

1. Hemostasia; gracias a la agregación plaquetaria las cuales contienen los gránulos alfa, reservorio de diferentes factores de crecimiento. En esta fase también se formará el coágulo de fibrina.
2. Fase inflamatoria; las proteínas presentes en la fibrina inducen la adhesión de leucocitos al endotelio vascular. En esta etapa también se produce un fenómeno de fagocitación por los macrófagos y se liberan los factores de crecimiento.
3. Fase proliferativa; mediante los factores de crecimiento liberados se estimula la angiogénesis, el aumento de colágeno y el tejido granular y epitelial.
4. Fase de maduración; remodelado tisular.



Desde que se extendió el uso de membranas de PRF en el mundo odontológico, diversos autores han reportado sus experiencias clínicas poniendo de manifiesto su eficacia.

*Ghanatii y colaboradores* realizaron una revisión bibliográfica en 2017 para evaluar los resultados y el nivel de evidencia científica de los artículos publicados en los últimos 15 años hasta ese momento relacionados con el uso de PRF para la regeneración de huesos y tejidos blandos en diferentes áreas de la odontología y cirugía maxilofacial. Seleccionaron un total de 72 artículos de los cuales en 5 de ellos se investigó el efecto de PRF en el tratamiento de la ONM. Dos de estos estudios informaron de una mejoría estadísticamente significativa en la cicatrización de heridas en comparación con el grupo control. La epitelización se observó en el grupo PRF en 2 a 4 semanas y en el grupo control en 2 a 8 semanas. Los 3 estudios de casos y controles restantes estudiaron un total de 101 casos, 96 de estos pacientes mostraron buenos resultados clínicos; una epitelización rápida dentro de 4 semanas a 3 meses y un cierre óseo total del defecto (durante el tratamiento antirresortivo o con un tratamiento interrumpido antes de la cirugía). También dentro de este grupo, se estudió en 25 pacientes el tratamiento de PRF en combinación con proteínas morfogenéticas óseas humanas recombinantes 2 (rhBMP2) y se compararon con un grupo control de 30 pacientes tratados con PRF solamente; los resultados mostraron mejoras estadísticamente significativas en la curación en el grupo PRF-BMP2<sup>25</sup>.

De acuerdo con la literatura revisada, la comunidad clínica requiere una estandarización de los protocolos de uso de PRF para mostrar el beneficio de PRF en la regeneración de tejidos afectados por osteonecrosis.

La tabla 1, resume los principales hallazgos de los estudios analizados en la presente revisión:<sup>23,26-29</sup>.

-La ONM se desarrolla en pacientes susceptibles debido al uso prolongado de fármacos antirresortivos para el tratamiento de la osteoporosis o enfermedades metastásicas. Es por ello que sobre todo se observa en mujeres de alrededor de 70 años.

-Todos los casos descritos tienen lugar después de una intervención odontológica por lo que se requiere un tratamiento interceptivo, a excepción del caso reportado por Pispero et al. Que establece un protocolo preventivo tras valorar los factores de riesgo del paciente.

- De los seis casos estudiados dos de ellos tuvieron afectación maxilar y el resto afectaron a la mandíbula lo que concuerda con lo recogido por otros autores como Junquera et al<sup>8</sup>.

-No se observa un gran consenso en ninguno de los casos a la hora de determinar las pautas preoperatorias ni tampoco al utilizar un protocolo concreto de PRF o seguimiento de la lesión:

-Si bien se observa que todos los autores optan por un tratamiento antibiótico y antiséptico antes del tratamiento del defecto no hay un protocolo claro de dosificación.

-En el protocolo de PRF recogido dos autores utilizaron un PRF obtenido de 20ml de sangre centrifugada a 3000 rpm durante 10 min, otros dos utilizaron 30 ml de sangre centrifugada a 2700 rpm durante 12 min y dos autores no especificaron su método.

-Cuatro de los autores utilizaron el PRF en forma de membrana de forma solitaria y los otros dos lo combinaron con un aloinjerto y con RhBMP-2.

-A pesar de las diferencias en los protocolos utilizados en todos los casos se observan signos de reepitelización y cicatrización sin signos de infección a las pocas semanas. Algunos autores registran también regeneración ósea observable radiográficamente.

## Conclusiones

1. Aunque el uso de bifosfonatos y el desarrollo de ONM se ha asociado en diversas publicaciones aún no se ha identificado una relación causal directa.
2. La aparición de osteonecrosis depende de la dosis recibida y la forma de administración siendo los BP intravenosos los que más riesgo aportan.
3. Algunos estudios mostraron un efecto tóxico BP en el epitelio oral con inhibición de la curación normal de los tejidos blandos.
4. Puede ser espontánea o más frecuentemente tras una extracción dental. Se recomienda la comunicación entre profesionales y una preevaluación odontológica antes de comenzar el tratamiento con BP con el objetivo de eliminar futuros factores de riesgo.
5. El tratamiento en estadios tempranos es siempre conservador siguiendo una pauta antibiótica, analgésica y antiséptica.
6. En estadios más avanzados se precisa intervención quirúrgica la cual concede un pronóstico dudoso.
7. Diversos estudios han evaluado diferentes protocolos concluyendo el beneficio del uso de terapias coadyuvantes junto con la cirugía. Entre estas terapias se menciona el uso de ozono, oxígeno hiperbárico, hormona teriparatida o PRF.
8. El uso de PRF está cada vez más extendido en la práctica odontológica y concede grandes ventajas con respecto al resto de terapias coadyuvantes mencionadas ya que promueve la regeneración en lugar de la curación.
9. Se precisan más estudios que pongan de manifiesto la efectividad de este método y poder así establecer protocolos de actuación.

## Referencias

1. 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 [published correction appears in J Oral Maxillofac Surg. 2015 Jul;73(7):1440] [published correction appears in J Oral Maxillofac Surg. 2015 Sep;73(9):1879]. J Oral Maxillofac Surg. 2014;72(10):1938-1956.
2. Cortés-Motta M, Fernández Grisales R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev. CES Odont 2016; 29(2): 65-77.

3. Drake, M. T., Clarke, B. L., & Khosla, S. (2008, September). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 83, No. 9, pp. 1032-1045). Elsevier.
4. Casal, C., Someso, E., Álvarez, A. M., Fariña, J., & Álvarez, T. (2012). Osteonecrosis de maxilares relacionada con el uso de bifosfonatos. *Farmacéuticos de Atención Primaria*, 10(1), 9-14.
5. Zhao Z, Shen W, Zhu H, Lin L, Jiang G, Zhu Y, Song H, Wu L. Zoledronate inhibits fibroblasts' proliferation and activation via targeting TGF- $\beta$  signaling pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Sep 17; 12:3021-3031
6. Steller, D., Herbst, N., Pries, R., Juhl, D., & Hakim, S. G. (2019). Positive impact of Platelet-rich plasma and Platelet-rich fibrin on viability, migration and proliferation of osteoblasts and fibroblasts treated with zoledronic acid. *Scientific reports*, 9(1), 1-11.
7. Cardona F., Bagán J.V., Sáinz E., Figuerido J., Giner F., Vidán F.J. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Actualización y puesta al día. *Anales Sis San Navarra [Internet]*. 2009 Dic; 32(3): 423-437.
8. Junquera L.M., Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac [Internet]*. 2008 Jun; 30 (3): 145-156.
9. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(3):367-375.
10. Eguía A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(1): e71-e83
11. Sebastián, J. V. B., Margaix, M., Pérez, G. S., Gamarra, C. M., & silvestre Rangil, J. (2009). Cuadro clínico y diagnóstico de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. <http://www.medicinaoral.com/libros/bisfosfonatos/capitulo.pdf>
12. Rosini, S., Rosini, S., Bertoldi, I., & Frediani, B. (2015). Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(17), 3309-3317.
13. Coello Suanzes JA, Lledó Villar E. (2013) Recomendaciones en la prevención y manejo de la osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos. *Sociedad Española de Epidemiología y Salud Pública Oral*. Recuperado de: [www.sespo.es](http://www.sespo.es)
14. Landesberg R, Woo V, Cremers S, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1218:62-79.
15. Bermúdez-Bejarano EB, Serrera-Figallo MÁ, Gutiérrez-Corrales A, et al. Analysis of different therapeutic protocols for osteonecrosis of the jaw associated with oral and intravenous bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(1): e43-e57.
16. Díaz-Reverand Susan A., Naval-Gíaz Luis, Muñoz-Guerra Mario F., Sastre-Pérez Jesús, Rodríguez-Campo Francisco J., Gil-Diez José L.. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2018 Sep ; 40(3 ): 104-111.
17. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(12):1741-1747.
18. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3-23

19. Ceponis P, Keilman C, Guerry C, Freiberger JJ. Hyperbaric oxygen therapy and osteonecrosis. *Oral Dis.* 2017;23(2):141-151.
20. Pelaz A, Junquera L, Gallego L, García-Consuegra L, Junquera S, Gómez C. Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(4):e320-e326.
21. Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(1):87-95. doi:10.1007/s00068-017-0767-9
22. Salgado-Peralvo, Á.O; Salgado-Garcia, A .y Arriba-Fuente, L. Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac [online].* 2017, vol.39, n.2, pp.91-98
23. Pispero, A., Bancora, I., Khalil, A., Scarnò, D., & Varoni, E. M. (2019). Use of Platelet Rich Fibrin (PRF)-Based Autologous Membranes for Tooth Extraction in Patients under Bisphosphonate Therapy: A Case Report. *Biomedicines*, 7(4), 89.
24. García, V., Corral, I., & Bascones Martínez, A. (2004). Plasma rico en plaquetas y su utilización en implantología dental. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 16(2), 81-92.
25. Ghanaati S, Herrera-Vizcaino C, Al-Maawi S, et al. Fifteen Years of Platelet Rich Fibrin in Dentistry and Oromaxillofacial Surgery: How High is the Level of Scientific Evidence?. *J Oral Implantol.* 2018;44(6):471-492
26. Tsai LL, Huang YF, Chang YC. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with platelet-rich fibrin. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(7):585-586.
27. Suresh N, Chandrasekaran B, Muthusamy S, Kannan S, Muthu K. Application of platelet rich fibrin for management of an electrosurge induced osteonecrosis involving maxillary alveolus. *Singapore Dent J.* 2015;36:39-43
28. Maluf G, Pinho MC, Cunha SR, Santos PS, Fregnani ER. Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report. *Braz Dent J.* 2016;27(3):353-358.
29. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Simultaneous Application of Bone Morphogenetic Protein-2 and Platelet-Rich Fibrin for the Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaw. *J Oral Implantol.* 2016;42(2):205-208.