



PUESTA AL DÍA

EMPLEO DE CONCENTRADOS PLAQUETARIOS AUTÓLOGOS EN EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS. HACIA UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Gallego Coterón, M.

Empleo de concentrados plaquetarios autólogos en el tratamiento y la prevención de la osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos. *Hacia una revisión sistemática.* *Cient. Dent.* 2019; 16; 3; 181-190



Gallego Coterón, María
Graduada en Odontología, Universidad Complutense de Madrid (UCM). Máster en Ciencias Odontológicas, UCM.

RESUMEN

Introducción: La osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos (MRONJ) es una reacción adversa severa causada por determinados fármacos empleados para el tratamiento del cáncer y la osteoporosis que cursa con una destrucción progresiva del hueso de los maxilares. Actualmente, no se ha establecido un protocolo de tratamiento ideal para el manejo de la enfermedad. En los últimos años, el desarrollo de los concentrados plaquetarios autólogos (CPA) y su empleo en la mejora de la cicatrización ósea en el área oral ha ido en aumento. El objetivo de este trabajo es determinar la efectividad de la aplicación de CPA en el lecho quirúrgico en pacientes con riesgo de desarrollar MRONJ o con MRONJ ya establecida.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las plataformas MEDLINE/PubMed, ScienceDirect y Cochrane Central Registered of Controlled Trials (CENTRAL) desde el año 2003 al 2018.

Resultados: Fueron incluidos 28 artículos originales en los cuáles se trataron 299 casos con MRONJ con CPA logrando la curación en 274 (92%). Y se emplearon los CPA en la prevención de la enfermedad en 1.970 situaciones quirúrgicas en pacientes con riesgo de MRONJ sometidos a cirugías orales y no se desarrolló la enfermedad en ninguno de los casos.

Conclusiones: Debido al bajo nivel de evidencia de los estudios revisados, a la heterogeneidad entre los mismos y al tamaño muestral reducido, los resultados obtenidos no aportan evidencia científica suficiente que demuestre una ventaja objetiva en el empleo de CPA en el tratamiento y prevención de la MRONJ.

AUTOLOGOUS PLATELET CONCENTRATES FOR MEDICATION RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW TREATMENT AND PREVENTION. A SYSTEMATIC REVIEW APPROACH

ABSTRACT

Purpose: Medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is an adverse drug reaction consisting on progressive bone destruction in the maxillofacial region of patients with cancer or osteoporosis under treatment with certain drugs. The management of patients with MRONJ remains controversial as an ideal treatment protocol has not been yet established. Autologous platelet concentrates (APC) have demonstrated to improve bone healing. The aim of the present systematic review is to evaluate the effectiveness of APC's application for treatment and prevention of MRONJ.

Methods: a bibliographic research was performed on the following databases: MEDLINE/PubMed, ScienceDirect and Cochrane Central Registered of Controlled Trials (CENTRAL).

Results: 28 studies were included, reporting on 299 patients affected by MRONJ were treated in combination with APC, satisfactory healing was observed in 92%. Additionally, APC for MRONJ prevention were used in 1.970 risky patients undergoing oral surgery procedures, and none of them developed osteonecrosis.

Conclusion: Although the results obtained using APC for MRONJ prevention are satisfactory, due to the low level of evidence, the heterogeneity and small sample size of the studies, cannot be demonstrated that

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECS
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:

María Gallego Coterón
Facultad de Odontología,
Universidad Complutense de Madrid
Plaza Ramón y Cajal s/n
28040 Madrid. España
Email: mariagallegocoterón@gmail.com

Fecha de recepción: 27 de marzo de 2019.
Fecha de aceptación para su publicación:
31 de octubre de 2019.

PALABRAS CLAVE

Osteonecrosis, Bifosfonatos, Fármacos Antirresortivos, Aoncentrados Plaquetarios, Plasma rico en plaquetas, PRP, PRGF.

the use of APC is beneficial for the treatment and prevention of MRONJ.

KEY WORDS

Osteonecrosis, Antiresorptive, Bisphosphonates, BRONJ, MRONJ, Platelet concentrates, Platelet-rich plasma, PRP, PRGF.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos (BFs) son fármacos con actividad anti-resortiva empleados en el tratamiento y prevención de la osteoporosis, la enfermedad de Paget, mieloma múltiple y metástasis óseas. Se unen a la hidroxiapatita del hueso e inhiben la actividad de los osteoclastos, lo que conlleva una disminución del remodelado óseo, aumentando la densidad mineral del hueso. Su permanencia en el hueso se prolonga un largo periodo de tiempo, con lo que sus efectos persisten incluso después de haber detenido su administración¹. Durante más de 40 años han sido la medicación más utilizada y prescrita para el tratamiento de estas enfermedades por ser relativamente baratos y eficaces en el aumento de la masa ósea. Sin embargo, presentan efectos adversos, los más frecuentes gastrointestinales y nefrotóxicos, además de la osteonecrosis de los maxilares (ONM). Desde que se describió el primer caso de ONM causada por BFs en 2003², se han reportado muchos casos similares. Más recientemente, la ONM se ha observado en asociación con otros medicamentos como los fármacos antiangiogénicos y el denosumab, otro potente agente antirresortivo en forma de anticuerpo monoclonal (IgG2), que se une al ligando RANK (RANKL), disminuyendo la formación y actividad de los osteoclastos y la maduración de los pre-osteoclastos, lo que reduce la reabsorción ósea. Se emplea para el tratamiento de osteoporosis, metástasis óseas y el tumor de células gigantes. Al contrario que los BFs, el denosumab no se une al hueso y sus efectos sobre el remodelado óseo disminuyen a los 6 meses de detener su administración³. Es por esto, que esta condición, denominada previamente ONM asociada a BFs (BRONJ, por sus siglas en inglés), ha sido renombrada por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) como osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos (MRONJ, *medication related osteonecrosis of the jaws*)⁴.

La MRONJ es una reacción adversa severa que experimentan algunos pacientes tras la administración de fármacos empleados para el tratamiento del cáncer o la osteoporosis y supone la destrucción progresiva del hueso del maxilar o la mandíbula. Se define como la exposición de hueso en la región maxilofacial durante más de 8 semanas en pacientes en tratamiento actual o previo con agentes antirresortivos o antiangiogénicos, sin historia de radioterapia o evidencia de metástasis en los maxilares⁴.

En base a sus síntomas clínicos, la enfermedad se divide en cuatro estadios. En el estadio 0 no hay exposición ósea y aparecen signos radiográficos y clínicos imprecisos. La exposición ósea aparece en los estadios del 1 al 3 de la MRONJ, sin infección (estadio 1), con infección (estadio 2) o con infección y fractura patológica o fístula o evidencia de osteolisis que se extiende desde el borde de la mandíbula o el suelo del seno (estadio 3)⁴.

Aunque los primeros casos de MRONJ fueron reportados hace más de una década, la fisiopatología de la enfermedad todavía no está totalmente clara. Curiosamente, es una enfermedad que está limitada a la región maxilofacial. En comparación con otros huesos del cuerpo, los maxilares tienen una vascularización relativamente elevada, así como recambio y remodelación ósea debido al estrés mecánico al que están sometidos continuamente, lo que podría hacer que fueran huesos más vulnerables a los efectos adversos de determinados fármacos. La hipótesis propuesta para explicar la localización única de la osteonecrosis en los maxilares incluye el remodelado y la sobre-supresión de la reabsorción ósea, inhibición del aporte sanguíneo, microtrauma constante e infección/inflamación ósea. Sin embargo, ninguna parece explicar todos los casos⁴.

Es una enfermedad multifactorial y muchos de sus factores predisponentes están relacionados con la Odontología (p. ej: exodoncias, cirugías dento-alveolares, enfermedades periodontales o lesiones por falta de adaptación de prótesis removibles). Aunque también se ha detectado ONM en pacientes en los que no se han efectuado tratamientos odontológicos invasivos⁵. Otros factores predisponentes son de origen sistémico como enfermedades malignas (cáncer de mama, pulmón, próstata o mieloma maligno), quimioterapia, terapia crónica con corticoesteroides, tabaco, diabetes y anemia⁶.

El hecho de que la MRONJ esté asociada con la mayoría de los agentes antirresortivos sugiere que la eliminación de osteoclastos es crítica en la fisiopatología de la enfermedad. Parece ser que fármacos menos potentes empleados en pacientes con osteoporosis, como los estrógenos o la calcitonina, no están asociados con esta condición, lo que indica que el nivel de inhibición de la reabsorción ósea también afecta al desarrollo de la MRONJ. La incidencia de la enfermedad es muy variable, desde una condición muy rara (menos de 1/10.000) a una muy

frecuente (1/100 o más), dependiendo del fármaco empleado, la indicación, la dosis y la duración del tratamiento. La mayor incidencia aparece en pacientes con cáncer tratados con fármacos antirresortivos, siendo mayor en aquellos que toman BFs (0,3-5%) que denosumab (0,7-1,9%). Por otro lado, los pacientes con osteoporosis reciben dosis considerablemente más bajas y la MRONJ es bastante infrecuente, con una frecuencia estimada de 0,1 a 0,7 casos por cada 10.000, tanto en tratamiento con BFs como con denosumab¹. La posibilidad de desarrollar MRONJ con fármacos antiangiogénicos es todavía desconocida, y la evidencia científica que apoya esta asociación se basa de momento en reportes de casos⁷.

El manejo de la MRONJ sigue siendo controvertido, y no existe un protocolo estandarizado que aporte resultados predecibles. El objetivo fundamental es el control de la infección, minimizar la progresión de la necrosis y promover la curación del tejido, preservando la calidad de vida del paciente⁸. Las estrategias de tratamiento se basan fundamentalmente en medidas conservadoras como el uso de antibiótico y enjuagues de clorhexidina al 0,12% en las primeras etapas de la enfermedad, reservando las intervenciones quirúrgicas para etapas más avanzadas⁹.

El uso de concentrados plaquetarios autólogos (CPA) para mejorar la cicatrización ósea en el área oral y maxilofacial se inició con Robert Marx en 1998¹⁰. Son preparaciones sanguíneas autólogas con una concentración plaquetaria suprafisiológica. Su empleo en la regeneración ósea se basa en los efectos osteoinductores de los factores de crecimiento liberados por los gránulos alpha de las plaquetas activadas¹¹. En los últimos años se ha planteado que pueden ser de utilidad en el tratamiento de la MRONJ por su capacidad para acelerar la cicatrización ósea y de los tejidos blandos tras la resección ósea, pero también en la prevención de la enfermedad en pacientes medicamente comprometidos que tengan que ser sometidos a un tratamiento quirúrgico. El primer caso clínico de tratamiento de MRONJ con plasma rico en plaquetas (PRP) se publicó en el año 2007¹² y desde entonces ha ido creciendo el número de publicaciones en este campo.

El objetivo de esta revisión es evaluar el efecto de la aplicación de CPA tras el desbridamiento quirúrgico en pacientes con MRONJ establecida, en comparación con el desbridamiento quirúrgico exclusivamente, y su eficacia preventiva en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgicos orales con alto riesgo de padecer la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pregunta PICO

¿Es efectiva la aplicación de concentrados plaquetarios autólogos en el lecho quirúrgico en pacientes con riesgo de desarrollar MRONJ o con MRONJ ya establecida?

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en las siguientes plataformas digitales: MEDLINE/PubMed, ScienceDirect y Cochrane Central Register of Controlled Trial (CENTRAL). La última búsqueda fue llevada a cabo en Octubre de 2018. Los términos empleados para la búsqueda fueron: "bisphosphonates", "osteonecrosis", "BRONJ", "MRONJ", "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw" (término MeSH) "Platelet-Rich Plasma" (término MeSH), "autologous platelet concentrate", "platelet concentrates", "PRP", "PRGF", "PRF". Fueron usados solos o combinados mediante los operadores Booleanos "OR" o "AND". Además se analizaron las listas de referencias bibliográficas de los artículos revisados por si hubiera posibles artículos elegibles no identificados en la búsqueda electrónica.

Criterios de inclusión

Fueron seleccionados artículos originales que reportaran resultados clínicos de pacientes diagnosticados de MRONJ, en los que se realizaran tratamientos quirúrgicos con empleo de CPA. Para realizar esta revisión se han considerado dos tipos de estudios: por un lado unos en los que se lleva a cabo el tratamiento quirúrgico (desbridamiento y resección del tejido necrótico) y la posterior colocación de CPA de pacientes con lesiones de MRONJ ya establecidas; y por otro, trabajos en los que se emplean los CPA como medida de prevención en el desarrollo de la enfermedad en pacientes con riesgo de padecerla que fueran a someterse a un procedimiento quirúrgico oral (como extracciones dentales o colocación de implantes).

Se incluyeron estudios clínicos realizados sobre seres humanos escritos en inglés publicados en los últimos 15 años. En los que se realizase un seguimiento de los pacientes, ya fuesen estudios prospectivos o retrospectivos, y describiesen con claridad el resultado clínico de la intervención, así como detalles acerca de la terapia farmacológica de los pacientes (bifosfonatos y otros), la indicación de la misma y el tipo de concentrado plaquetario empleado.

Aquellas publicaciones que no cumplieran los criterios de inclusión y las que no trataban sobre casos originales (revisiones sistemáticas y revisiones de la literatura) fueron excluidas. Se excluyeron también los estudios que además de CPA, empleaban otro tipo de tratamiento (aspirados medulares, teriparatida, etc.) que pudiera enmascarar el efecto de los primeros.

Selección de los artículos y extracción de datos

La selección de los artículos fue realizada por un único revisor en base a los títulos y abstracts de las publicaciones obtenidas en la búsqueda electrónica, tras lo cual se realizó una lectura a texto completo de los seleccionados y se incluyeron los estudios definitivos que forman parte de esta revisión.

Los estudios seleccionados fueron divididos en dos grupos: 1) tratamiento de la MRONJ con CPA y 2) prevención de la MRONJ con CPA.

Los datos fueron extraídos por el mismo revisor. Las principales variables recogidas en el grupo de tratamiento de la MRONJ fueron: diseño del estudio, tratamiento quirúrgico realizado, concentrado plaquetario empleado, estadio de la enfermedad, número de pacientes y número de sitios tratados, localización de la MRONJ, medicación desencadenante de la MRONJ y vía de administración, indicación de esta medicación, desencadenante de MRONJ, seguimiento y resultados. En el grupo de prevención de la MRONJ se analizó el tipo de tratamiento quirúrgico realizado, concentrado plaquetario empleado, el número de casos realizados y el desarrollo de la MRONJ tras la cirugía o cualquier otra complicación.

RESULTADOS

En la búsqueda bibliográfica en las diferentes plataformas digitales se obtuvo un total de 151 artículos, la eliminación de los estudios repetidos, el análisis de los títulos y resúmenes derivó en la inclusión de 34 artículos originales. Tras la lectura a texto completo de los mismos se descartaron 7 artículos. Los motivos de exclusión se muestran en la Tabla 1. Finalmente fueron incluidos 28 artículos en esta revisión. Uno de ellos no se había detectado en la búsqueda electrónica y se añadió tras analizar la lista de referencias de los estudios incluidos (Figura).

De los 28 artículos incluidos, 23 abarcan el tratamiento de la MRONJ con CPA y 5 la prevención de la enfermedad. Los datos extraídos se muestran en la Tabla 2 (tratamiento) y Tabla 3 (prevención).

Tratamiento de la MRONJ con CPA

Fueron incluidos 23 trabajos en los que se trataba a pacientes con MRONJ en estadio II y III mediante resección quirúrgica del tejido necrótico y la posterior colocación de CPA en el lecho óseo previo a la sutura de la herida. Sólo cinco estudios tienen un grupo control en el que se realiza exclusivamente el tratamiento quirúrgico²⁰⁻²⁴. Y otro tiene dos grupos de estudio, uno de tratamiento con CPA y otro con teriparatida²⁵.

Se administraron CPA en 299 casos, de los cuales se resolvieron exitosamente 274 (92%). Mientras que, de los 59 casos tratados quirúrgicamente, tuvo lugar la curación completa en 44 (75%).

Prevención de la MRONJ con CPA

Tres de estos artículos estudian la prevención de la MRONJ tras las extracciones dentales. Se trata de dos series de casos prospectivas y un estudio de casos y

controles prospectivo. Se llevaron a cabo un total de 697 exodoncias, tras las cuáles se rellenó el alveolo postextracción con CPA y no se desarrolló MRONJ en ninguno de los casos. En el grupo control del estudio de Mozzati y colaboradores²⁶, se extrajeron 267 dientes y se desarrolló osteonecrosis en 5 casos (2%).

En los otros dos estudios analizados se emplean los CPA en el tratamiento con implantes dentales, una serie de casos prospectiva y un reporte de un caso. Se colocaron 1273 implantes en mujeres menopáusicas tratadas con BFs orales y no se desarrolló MRONJ en ningún paciente. Sin embargo, se perdieron 16 implantes por falta de osteointegración de los mismos.

DISCUSIÓN

Las preparaciones ricas en plaquetas son la nueva biotecnología que permite la estimulación y aceleración de la cicatrización de los tejidos blandos y la regeneración ósea. Las fases moleculares y celulares que se suceden tras una herida han sido estudiadas en detalle y son las mismas en los distintos tejidos del cuerpo: inflamación, proliferación y migración de las células, angiogénesis, formación de tejido de granulación y finalmente formación de la matriz y remodelación de la misma. Esta cascada se inicia gracias a un conjunto de factores de crecimiento, citoquinas y proteínas procedentes de las plaquetas. Las plaquetas constituyen una fuente fundamental de múltiples factores de crecimiento autólogos y proteínas envueltos en la regeneración tisular entre los que se incluyen: factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante β -1 (TGF- β 1), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF), similar al factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1), factor de creci-



Figura: Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos incluidos.

miento fibroblástico básico (bFGF) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). Eliminando los eritrocitos y los leucocitos, estas preparaciones ricas en plaquetas aprovechan al máximo las plaquetas y los factores de crecimiento concentrados permitiendo una aceleración en la cicatrización y regeneración tisular²⁷. Además, son fáciles de preparar, tienen un bajo coste económico y suponen un riesgo mínimo para el paciente²⁰. Es por estas razones, que varios investigadores proponen la aplicación de estos CPA como una medida preventiva en intervenciones quirúrgicas de pacientes con riesgo de desarrollar MRONJ e incluso como medida terapéutica en pacientes con MRONJ establecida. En 2007, Adornato y colaboradores fueron los primeros en describir el tratamiento de esta enfermedad con resección quirúrgica y CPA¹². Desde entonces, muchos autores han reportado resultados prometedores en cuanto a curación de la mucosa y ausencia de exposición ósea al emplear CPA, solos o en combinación de otras terapias (lo que puede confundir, en determinados casos, los resultados del tratamiento).

En los trabajos revisados, se emplean CPA que se aplican en el lecho quirúrgico resultante tras la resección del tejido necrótico en pacientes con MRONJ en los estadios II y III. Es difícil determinar la cantidad de tejido necrótico que es necesario eliminar. La mayoría de los trabajos incluidos consideran que todo el tejido necrótico ha sido eliminado cuando comienza a producirse el sangrado óseo y es en este punto, una vez limpio y desinfectado el lecho óseo, en el que se aplican los CPA con el fin de promover y acelerar la regeneración ósea y la cicatrización. El éxito en el tratamiento de esta patología se define de forma distinta en los estudios analizados: algunos investigadores consideran que una mejora en la severidad de la enfermedad se puede considerar como éxito en el tratamiento; mientras que otros lo definen como una curación total y ausencia de exposición ósea. Considerando esta última definición, de los 299 casos tratados, se resolvieron de manera exitosa 274 (92%). Por otro lado, de los 59 casos tratados con desbridamiento quirúrgico exclusivamente, tuvo lugar la curación completa en el 75% de los pacientes. Por lo que parece ser que el uso de CPA junto con la cirugía tie-

ne un beneficio en comparación al tratamiento quirúrgico exclusivamente, lo que coincide con los resultados obtenidos en las revisiones sistemáticas recientes de Del Fabro y López-Jornet^{28,29}. No obstante, los ensayos clínicos que avalan la eficacia de este procedimiento tienen un bajo nivel de evidencia, resultado del diseño del estudio y ejecución del mismo.

En función de la composición de los CPA podemos distinguir: plasma rico en plaquetas (como el PRGF o el PRP), plasma rico en plaquetas y leucocitos (L-PRF) y fibrina rica en plaquetas (PRF). La mayoría de los trabajos revisados emplean PRP, con la excepción del estudio clínico de Nørholt y colaboradores en el que se emplea L-PRF en 15 pacientes con MRONJ, obteniendo resultados satisfactorios en 14 de ellos³⁰; el estudio de Kim y colaboradores, donde emplean este mismo preparado para tratar a 34 mujeres, de las cuales 26 (77%) mostraron una resolución completa, 6 (18%) tuvieron una curación retardada y 2 (6%) continuaron con exposición ósea³¹; y el trabajo de Maluf en el que trataron 2 pacientes con L-PRF consiguiendo un resultado exitoso en ambos³². Sin embargo, por lo general los leucocitos se eliminan de estos concentrados plaquetarios con el propósito de evitar los efectos proinflamatorios de las proteasas e hidrolasas ácidas contenidas en los glóbulos blancos²⁷.

Los BFs inhiben la reabsorción ósea y la angiogénesis al bloquear la acción del factor de crecimiento vaso-endothelial (VEGF). La aplicación de PRGF aporta cientos de proteínas y factores de crecimiento a nivel local, incluyendo factores angiogénicos y factores que promueven la diferenciación osteogénica que pueden activar y acelerar la regeneración de los tejidos involucrados³³. Mozzati y colaboradores trataron 32 pacientes con cáncer con MRONJ que tomaban BFs intravenosos, empleando PRGF, obteniendo una curación completa en el 100% de los casos³⁴. En el año 2013, Anitua y colaboradores publicaron un caso clínico de tratamiento de MRONJ en un paciente con parestesia hemimandibular con cirugía respectiva y PRGF debido a su potencial para estimular la

TABLA 1. ARTÍCULOS EXCLUIDOS

Autor	Motivo de exclusión
Bernardi y cols ¹³	No muestra de manera específica las variables analizadas.
Cella y cols ¹⁴	Emplea células madre de infiltrado medular combinadas con PRP, pudiendo confundir el resultado.
Anitua y cols ¹⁵	No es un estudio clínico.
Lee y cols ¹⁶	Es una revisión de la literatura más el reporte de 13 casos de MRONJ asociada a actinomicosis, sin un resultado específico del tratamiento con PRP.
González-García y cols ¹⁷	Emplea células madre de infiltrado medular combinadas con PRP, pudiendo confundir el resultado.
Curi y cols ¹⁸	Resultados preliminares del estudio de 2011.
Anitua y cols ¹⁹	Mismo caso clínico que en el estudio de 2013.

TABLA 2. TRATAMIENTO DE LA MRONJ CON CPA. ARTÍCULOS INCLUIDOS

Autor	Diseño estudio	Tratamiento (CPA)	Estadio MRONJ	N pacientes	H/M	N sitios tratados	Indicación medicación MRONJ	Medicación MRONJ	Desencadenante ONM	Seg (meses)	Resultado
Maluf y cols ³²	RC	Desbr qx (L-PRF)	NR	2	0/2	2	c. mama	zol iv	Exo e implantes	52 y 29	Curación
Merigo y cols ⁴¹	SCP	Desbr qx, Er:YAG y láser diodo 808 nm (PRP)	I (2), II (15), III (4)	21	5/16	21	c. mama, páncreas, próstata, riñón, osteoporosis y AR	zol iv (11), BFs orales (10)	NR	2-24	20 (95,23%) curación, 1 exp ósea
Mauceri y cols ⁴²	ECP	Desbr qx, láser Er:YAG (PRP)	Ib (6), IIa (2), IIb (2)	10	3/7	10	MM (4), c. mama (3) y próstata (3)	zol iv (9), zol + iban iv (1)	NR	12	6 curación, 2 mejora, 2 igual
Giudice y cols ²⁰	ECR	Gr estudio: desbr qx + PRF. Gr control: desbr qx	Estudio/control: II (14/13) y III (10/10).	Estudio: 24. Control: 23	23/24	Est: 33. Contr: 28	c. próstata (15), mama (11), riñón (5), pulmón (3), MM (1), osteoporosis (12)	Estudio: BFs iv (19) y BFs orales (5). Control: BFs iv (16) y BFs orales (7)	NR	12	Estudio: curación 32 lesiones 95,8%. Control: curación 25 lesiones 91,3%.
Gönen y cols ⁴³	RC	Desbr qx (PRF)	III	1	1/0	1	c. próstata	zol iv	Exo	18	Curación
Fornaini y cols ⁴⁴	RC	Desbr Er:YAG y láser diodo 808 nm (PRP)	II	1	0/1	1	c. riñón	zol iv y sumitrib	Espontánea	24	Curación
Nørholt y cols ³⁰	SCP	Desbr qx (L-PRF)	II y III	15	4/11	17	Osteoporosis, c. mama, riñón, próstata, MM	alen oral, iban oral, pam iv, zol iv y denosumab	Exo (11), prótesis (3) y espontáneo (1)	7-20	14 (93%) curación, 1 exp ósea.
Melville y cols ²¹	CCP	Gr estudio: Desbr qx+PRP. Gr control: desbr qx	III	Estudio: 18. Control: 5	3/20	Est: 18. Contr: 5	NR	zol iv (19), denosumab (1), alen + iban oral (1), zol iv + bevacizumab (1)	NR	12	21 curación, 2 exp ósea
Mathias Duarte y cols ²²	SCR	Gr estudio: Desbr qx + PRP. Gr control qx: desbr qx. Gr control conservador: tto conservador.	II	Estudio: 6. Qx: 4. Cons: 3	1/12	Est: 7. Qx: 4. Cons: 3	Estudio: osteoporosis (1), c. mama (4) y próstata (1). Qx: c. mama (4). Cons: osteoporosis (2), c. mama (1)	Estudio: alen oral (1), zol iv (5). Qx: zol iv (1), pam iv (2), zol+pam iv (1). Cons: alen oral (2), zol iv (1)	Exo (7), periodontitis (2), espontáneo (2), implantes (2).	NR	Estudio: 3 curación, 3 mejora, 1 igual. Qx: 3 mejora y 1 igual. Cons: 2 curación y 1 igual.
Longo y cols ²³	SCR	Gr estudio: Desbr qx + PRP. Gr control qx: desbr qx. Gr control conservador: tto conservador.	0 (5), I (11), II (41), III (15)	Estudio: 34. Qx: 15. Cons: 23	12/60	Est: 34. Qx: 15. Cons: 23	c. próstata (9), mama (54), pulmón (8), MM (1)	pam iv (22), alen oral (2), zol iv (48)	Exo (47), trauma dental/prótesis (25), periodontitis (15)	6-94	Estudio: 32 (94%) curación y 2 mejora. Qx: 8 (53%) curación y 7 mejora. Cons: curación.
Dinca y cols ⁴⁵	SCR	Desbr qx	II	10	4/6	10	c. mama (3), próstata (3), intestino (1), riñón (1), MM (2)	zol iv (7), iban iv (3)	Exo	1	Curación

Autor	Diseño estudio	Tratamiento (CPA)	Estadio MRONJ	N pacientes	H/M	N sitios tratados	Indicación medicación MRONJ	Medicación MRONJ	Desencadenante ONM	Seg (meses)	Resultado
Pelaz y cols ²⁵	SCP	Gr PRP: desbr qx (PRP). Gr ter: administración ter	III	PRP: 5. Ter: 4.	0/9	PRP: 5. Ter: 4.	Osteoporosis	PRP: iban oral (1), alen oral (4). Ter: alen oral (2), iban oral (2)	PRP: exo (5), prótesis (1), implantes (1), espontáneo (2)	12-24	PRP: curación. Ter: exp ósea asintomática (2), exp ósea sintomática (1)
Kim y cols ³¹	SCP	Desbr qx e irrigación con antibiótico (L-PRF)	NR	34	0/34	34	Osteoporosis (32), metástasis óseas (2)	altas dosis iv (3), bajas dosis orales (31)	Exo (23), prótesis (2) implantes (4), espontáneo (5)	6	32 curación y 2 exp óseas
Anitua y cols ³³	RC	Desbr qx (PRGF)	II	1	0/1	1	NR	zol iv	Exo	12	Curación
Mozzati y cols ³⁴	SCR	Desbr qx (PRGF)	Ila (12) y Iib (20)	32	10/22	32	MM, c. próstata, mama, pulmón y ovarios.	zol iv	Exo (7), espontáneo (2), periodontitis (2), implantes (2)	45-60	Curación
Coviello y cols ²⁴	CCP	Gr estudio: desbr qx + PRP. Gr control: desbr qx.	NR	Estudio: 3 Control: 4	2/5	Est: 4 Contr: 5	MM	zol iv (3), zol + pam iv (4)	Exo	3	Estudio: curación. Control: exp ósea.
Martins y cols ⁴⁶	CCR	Gr estudio: desbr qx y fototerapia con laser + PRP. Gr control: desbr qx o tto no qx	NR	Estudio: 14 Control: 8	6/16	Est: 16 Contr: 8	Estudio: c. mama, pulmón, próstata, MM. Control: c. mama, MM.	Estudio: alen oral, zol iv. Control: zol iv.	Exo (12), prótesis (3), infección dental (3), torus mandibular (1), espontáneo (1), periodontitis (1)	6	Estudio: 15 curación, en 1 exp ósea sin dolor. Control: 4 curación, 4 exp ósea sin dolor.
Bocanegra-Pérez y cols ³⁵	SCP	Desbr qx (PRP)	Ila y Iib	8	2/6	10	MM, c. mama, osteoporosis	alen oral, zol iv, pam + zol iv	Exo (5), prótesis (1), desconocido (2)	12-26	Curación
Curi y cols ³⁶	SCR	Desbr qx (PRP)	I (3), II (15), III (7)	25	5/20	25	c. mama, próstata y MM	zol iv, pam iv	Exo (14), prótesis (7), implantes (2), espontáneo (2)	12	20 (80%) curación
Antonini y cols ⁴⁷	RC	Desbr qx (PRP)	NR	1	0/1	1	c. mama	zol iv	Espontáneo	12	Curación
Cetiner y cols ⁴⁸	RC	Desbr qx (PRP)	NR	1	1/0	1	MM	zol iv	Exo	6	Curación
Lee y cols ⁴⁹	RC	Desbr qx (PRP)	II y III	2	1/1	2	Osteoporosis	alen oral	Periimplantitis, injerto óseo	9 y 6	Curación
Adornato y cols ¹²	SCR	Debr qx (PRP)	II	12	4/8	12	MM, c. mama, próstata	zol iv, pam iv	Exo (6), prótesis (1), periodontitis (2), espontáneo (3)	6	10 curación, 2 mejora

H/M, hombres/mujeres; seg, seguimiento; RC, reporte de casos; SCP, serie de casos prospectiva; ECP, estudio de cohortes retrospectivo; ECR, ensayo clínico randomizado; CCP, casos y controles prospectivo; CCR, casos y controles retrospectivo; desbr qx, desbridamiento quirúrgico; ter, terapéutica; MM, mieloma múltiple; AR, artritis reumatoide; iv, intravenoso; zol, ácido zolendrónico; iban, ibandronato; alen, alendronato; pam, pamidronato; rfs, risedronato; exo, exodoncia; exp, exposición; NR, no reportado.

cicatrización de las ulceraciones gingivales y el cierre de la herida, así como su capacidad para estimular la función nerviosa. En este caso el tratamiento fue exitoso, aunque el efecto del plasma rico en plaquetas en la regeneración periférica de los nervios está en estudio todavía³³. Bocanegra-Pérez y colaboradores trataron ocho pacientes con MRONJ estadio II usando PRP y concluyeron que la combinación de la eliminación del tejido necrótico y administración de PRP podría ser un tratamiento prometedor de la MRONJ³⁵. Por su parte, Curi y colaboradores trataron 25 pacientes empleando también PRP, de los cuales, 20 (80%) tuvieron una recuperación completa con cicatrización de la mucosa y sin signos de hueso necrótico expuesto durante el periodo de seguimiento, lo que indica que este tratamiento es efectivo en la mayoría de los pacientes con estas lesiones³⁶. No obstante, la gran mayoría de estos estudios describen series de casos sin grupos control ni criterios de randomización.

Solo encontramos un estudio piloto de un ensayo clínico randomizado en el que se asignan dos grupos de manera aleatoria: un grupo de estudio en el que se realiza desbridamiento quirúrgico y aplicación de PRF con 24 casos (resultado exitoso en 23); y un grupo control que se trata solo con desbridamiento quirúrgico con 23 casos (resultado exitoso en 21). La evaluación clínica a largo plazo no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en términos de curación de la mucosa y ausencia de infección, aunque la aplicación de PRF local tras la cirugía ósea sí reveló una mejora significativa en el seguimiento a corto plazo y en la necesidad de un menor número de reintervenciones necesarias para la curación²⁰.

El empleo de los CPA en la prevención de la MRONJ en pacientes con riesgo de desarrollarla ha sido menos estudiado. En esta revisión han sido incluidos 5 artículos que lo analizan, 3 de ellos tras la realización de extracciones dentales y 2 en la colocación de implantes. En los 3 primeros se realizaron un total de 697 extracciones siguiendo un protocolo quirúrgico convencional y colocando PRGF en los alveolos postextracción. No tuvo lugar ninguna complicación ni se desarrolló osteonecrosis en ninguno de los casos^{26,37,38}. En el estudio de Mozzati y colaboradores, se incluye además un grupo control con 267 casos, en el que se lleva a cabo la exodoncia y no se coloca ningún tipo de concentrado plaquetario y se desarrolló MRONJ en 5 pacientes, lo que parece indicar que el relleno de los alveolos con PRGF reduce la posibilidad de infección y el consecuente desarrollo de osteonecrosis, acelerando también la epitelización, lo que protege el alveolo en las primeras etapas de cicatrización disminuyendo el riesgo de MRONJ²⁶.

Otros autores han estudiado el empleo de los CPA en la colocación de implantes en pacientes con osteoporosis tratados con BFs orales. Se colocaron un total de 1.273 implantes y no se evidenció el desarrollo de MRONJ en ninguno de los casos. Dado que los BFs alteran el remo-

delado óseo y persisten en la matriz ósea durante años, desempeñan un papel en la osteointegración de los implantes. Las múltiples proteínas secretadas por las plaquetas activan el proceso de cicatrización, acelerando la quimiotaxis y mitogénesis de las células madre y los osteoblastos, angiogénesis, formación de matriz ósea y síntesis de colágeno. En base a la literatura, el riesgo de desarrollo de MRONJ asociado al tratamiento con implantes dentales en pacientes que toman BFs orales es aparentemente bajo, por lo que este tratamiento no debe ser evitado y el uso de procedimientos que puedan mejorar la osteointegración y la cicatrización, como el plasma rico en plaquetas, podría estar recomendado^{39,40}.

Recientemente, Anitua y colaboradores han publicado un estudio *in vitro* en el que evalúan mediante fluorescencia el efecto del PRGF sobre los fibroblastos tratados con ácido zolendrónico. Sus resultados muestran un efecto citoprotector sobre estas células y una estimulación de la proliferación celular, así como una reducción en la apoptosis de las células tratadas con BFs. Además, el PRGF parece prevenir el efecto inflamatorio del ácido zolendrónico sobre las células, eliminando los efectos adversos sobre la inflamación que evitan la cicatrización ósea en la cavidad oral y pueden conducir a una osteonecrosis persistente¹⁵. Este estudio, supone otro dato a favor del empleo de las preparaciones sanguíneas ricas en plaquetas en el tratamiento y prevención de la MRONJ.

La interpretación de los resultados de los trabajos analizados es complicada debido a la falta de homogeneidad entre los estudios, a parte del bajo nivel de evidencia ya comentado. Además, no hay suficientes datos científicos para establecer un nuevo protocolo de tratamiento basado en el empleo de concentrados plaquetarios.

CONCLUSIONES

Varios estudios han reportado el efecto de la administración de CPA en el tratamiento de la MRONJ encontrando una mejora en la cicatrización, aumento de la vascularización y regeneración de los tejidos óseos y epiteliales. No obstante, los resultados obtenidos no son suficientes para establecer una ventaja objetiva en este protocolo de tratamiento.

Por otro lado, los estudios que evalúan el empleo de los CPA en la prevención de la enfermedad sugieren que éstos pueden tener un efecto beneficioso en la prevención de la osteonecrosis de los maxilares postquirúrgica.

Son necesarios más estudios de casos y controles y ensayos clínicos randomizados con una muestra más amplia para confirmar si el uso de los CPA puede mejorar significativamente la curación y calidad de vida en los pacientes con MRONJ o con riesgo de desarrollarla.

Tabla 3. Prevención de la MRONJ con CPA. Artículos incluidos

Autor	Diseño estudio	Tratamiento (CPA)	N pacientes	Hombres/ Mujeres	N sitios tratados	Indicación medicación MRONJ	Medicación MRONJ	Seg (meses)	Desarrollo MRONJ	Otros efectos adversos
Mozzati y cols ³⁹	SCP	Implantes (PRGF)	235	0/235	1267	Osteoporosis	alen oral (141), iban oral (68), ris oral (45)	>24	No	Pérdida de 16 implantes en 16 pacientes
Scoletta y cols ³⁸	SCP	Extracciones (PRGF)	63	18/45	202	c. mama (30), próstata (5), pulmón (1) MM (20), linfoma (1) osteoporosis (6)	zol iv (54), pam iv (4), iban oral (5)	>4	Exposición ósea en un caso en el maxilar	No
Mozzati y cols ²⁶	CCP	Extracciones (PRGF)	Estudio: 91 Control: 85	Estudio: 36/55. Control: 39/46	Estudio: 275. Control: 267	Estudio/control: c. próstata (33/27), mama (17/34), pulmón (3/2), ovarios (2/1) MM (36/21).	zol iv	24-60	Estudio: no. Control: 5 casos ONM con exposición ósea en mandíbula	No
Scoletta y cols ³⁷	SCP	Extracciones (PRGF)	65	20/45	220	c. mama (32), próstata (4), pulmón (1), ovarios (1), rinofaringe (1) MM (21), osteoporosis (2), AR (1), enfermedad de Paget (1)	zol iv (57), pam iv (2), zol + pam iv (5)	4-24	5 pacientes desarrollaron ONM	No
Torres y cols ⁴⁰	RC	Injerto de hueso e implantes (PRP)	1	0/1	6	Osteoporosis	alen oral	36	No	No

*Seg, seguimiento; RC, reporte de casos; SCP, serie de casos prospectiva; CCP, casos y controles prospectivo; MM, mieloma múltiple; AR, artritis reumatoide; iv, intravenoso; zol, ácido zolendrónico; iban, ibandronato; alen, alendronato; pam, pamidronato; ris, risedronato



BIBLIOGRAFÍA

- Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD012432.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61 (9): 1115-7.
- Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent* 2016; 6 (2): 97-104.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B y cols. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72 (10): 1938-56.
- Assael LA. New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62 (2): 125-6.
- Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grötz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. *Int J Implant Dent* 2016; 2 (1): 9.
- Zhang X, Hamadeh IS, Song S, Katz J, Moreb JS, Langaee TY y cols. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res* 2016; 31 (2): 336-40.
- Allen MR, Ruggiero SL. A review of pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaw has affected the field. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014; 29 (1): e45-57.
- Ruggiero SL. Emerging concepts in the management and treatment of osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2013; 25 (1): 11-20, v.
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85 (6): 638-46.
- Badran Z, Abdallah M-N, Torres J, Tamimi F. Platelet concentrates for bone regeneration: Current evidence and future challenges. *Platelets* 2018; 29 (2): 105-12.

12. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc* 2007; 138 (7): 971-7.
13. Bernardi S, Di Girolamo M, Necozone S, Continenza MA, Cutilli T. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaws, literature review and 5 years of experience. *Musculoskelet Surg* 2019; 103 (1): 47-53. Epub 2018.
14. Cella L, Oppici A, Arbasi M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D y cols. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med* 2011; 7: 16.
15. Anitua E, Zalduendo M, Troya M, Orive G. PRGF exerts a cytoprotective role in zoledronic acid-treated oral cells. *Clin Oral Investig* 2016; 20 (3): 513-21.
16. Lee CYS, Pien FD, Suzuki JB. Identification and treatment of bisphosphonate-associated actinomycotic osteonecrosis of the jaws. *Implant Dent* 2011; 20 (5): 331-6.
17. González-García M, Rodríguez-Lozano FJ, Villanueva V, Segarra-Fenoll D, Rodríguez-González MA, Oñate-Sánchez R y cols., Cell therapy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniofac Surg* 2013; 24 (3): e226-228.
18. Curi MM, Saraceni Issa Cossolin G, Koga DH, Araújo SR, Feher O, dos Santos MO y cols. 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* 2007; 65 (2): 349-55.
19. Anitua E. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) combining surgical resection and PRGF-Endoret® and rehabilitation with dental implants: case report. *Balk J Dent Med* 2017; 21 (1): 55-59.
20. Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 126 (5): 390-403.
21. Melville JC, Tursun R, Shum JW, Young S, Hanna IA, Marx RE. A technique for the treatment of oral-antral fistulas resulting from medication-related osteonecrosis of the maxilla: the combined buccal fat pad flap and radical sinusotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 122 (3): 287-91.
22. Mathias Duarte LFS, dos Reis HB, Tucci R, Dib LL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: analysis of a case series at a dental school. *Spec Care Dentist* 2014; 34 (2): 77-83.
23. Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L y cols. Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal experience and review of the literature. *Int J Dent* 2014; 2014: 298945.
24. Coviello V, Peluso F, Dehkhargani SZ, Verdugo F, Raffaelli L, Manicone PF y cols. Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26 (1): 151-5.
25. 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): e320-326.
26. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol* 2012; 48 (9): 817-21.
27. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials* 2007; 28 (31): 4551-60.
28. Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2015; 51 (1): 62-74.
29. Lopez-Jornet P, Sanchez Perez A, Amaral Mendes R, Tobias A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Craniofac Surg* 2016; 44 (8): 1067-72.
30. Nørholt SE, Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016; 45 (10): 1256-60.
31. Kim J-W, Kim S-J, Kim M-R. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52 (9): 854-9.
32. Maluf G, Caldas RJ, Silva Santos PS. Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2018; 76 (1): 88-96.
33. Anitua E, Begoña L, Orive G. Treatment of hemimandibular paresthesia in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) by combining surgical resection and PRGF-Endoret. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013; 51 (8): e272-274.
34. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncol* 2012; 48 (5): 469-74.
35. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodríguez-Bocanegra E, Rodríguez-Millares J, et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41 (11): 1410-5.
36. Curi MM, Cossolin GSI, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O y cols., Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69 (9): 2465-72.
37. Scoletta M, Arduino PG, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A y cols. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69 (2): 456-62.
38. Scoletta M, Arata V, Arduino PG, Lerda E, Chiecchio A, Gallesio G y cols. Tooth Extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: A refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71 (6): 994-9.
39. Mozzati M, Arata V, Giacomello M, Del Fabbro M, Gallesio G, Mortellaro C y cols. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. *J Craniofac Surg* 2015; 26 (3): 749-55.
40. Torres J, Tamimi F, García I, Cebrian JL, López-Cabarcos E, Lopez A. Management of atrophic maxilla in severe osteoporosis treated with bisphosphonates: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106 (5): 668-72.
41. Merigo E, Cella L, Oppici A, Cristina Arbasi M, Clinei F, Fontana M y cols. Combined approach to treat medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Lasers Med Sci* 2018; 9 (2): 92-100.
42. Mauceri R, Panzarella V, Maniscalco L, Bedogni A, Licata ME, Albanese A y cols. Conservative surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with Er,Cr:YSGG laser and platelet-rich plasma: a longitudinal study. *Bio-med Res Int* 2018; 2018: 3982540.
43. Gönen ZB, Yılmaz Asan C. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw using platelet-rich fibrin. *Cranio* 2017; 35 (5): 332-6.
44. Fornaini C, Cella L, Oppici A, Parlato A, Clinei F, Fontana M y cols. Laser and platelet-rich plasma to treat medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ): a case report. *Laser Ther* 2017; 26 (3): 223-7.
45. Dincă O, Zurac S, Stăniceanu F, Bucur MB, Bodnar DC, Vlădan C y cols. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rom J Morphol Embryol* 2014; 55 (3): 961-4.
46. Martins MAT, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tenis CA y cols. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol* 2012; 48 (1): 79-84.
47. Antonini F, Pereira CCS, Parente EV, Azambuja FG. Management of osteonecrosis of the jaws in patients with history of bisphosphonates therapy. *J Craniofac Surg* 2010; 21 (6): 1962-6.
48. Cetiner S, Sucak GT, Kahraman SA, Aki SZ, Kocakahaoglu B, Gultekin SE y cols. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *J Bone Miner Metab* 2009; 27 (4): 435-43.
49. Lee CYS, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol* 2007; 33 (6): 371-82.