



PUESTA
AL DÍA



Rodríguez Martín, I.
Licenciada en Odontología.
Alumna del Master en Cirugía Bucal e Implantología de la Universidad San Pablo CEU.

Pérez Corral, I.
Facultad de Ciencias de la Salud.
Departamento de Odontología.
Universidad Europea de Madrid.

Ortega Asensio, V.
Licenciado en Odontología.
Alumno del Master en Cirugía Bucal e Implantología de la Universidad San Pablo CEU.

Loughney González, A.
Coordinadora y profesora del Master en Cirugía Bucal e Implantología de la Universidad San Pablo CEU. Master en Cirugía Bucal e Implantología.

Fernández Domínguez, M.
Director del Master en Cirugía Bucal e Implantología de la Universidad San Pablo CEU. Jefe de Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del grupo Hospital de Madrid. Director del Departamento de Odontología de la Universidad San Pablo CEU.

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:

Irene Rodríguez Martín
C/ Magallanes, 22
28015 Madrid
irene.rguez.martin@gmail.com
Tel.: 650 556 255

Fecha de recepción: 5 de junio de 2015.
Fecha de aceptación para su publicación:
20 de noviembre de 2015.

USO DEL PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS MANDIBULAR DERIVADA DEL USO DE BIFOSFONATOS

Rodríguez Martín, I., Pérez Corral, I., Ortega Asensio, V., Loughney González, A., Fernández Domínguez, M. *Uso del plasma rico en factores de crecimiento para el tratamiento y prevención de la osteonecrosis mandibular derivada del uso de bifosfonatos.* *Cient. Dent.* 2015; 12; 3: 231-236.

RESUMEN

Los bifosfonatos (BFs) son fármacos que se utilizan en el tratamiento y prevención de enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo. En 2003 se observa, por primera vez, una relación entre la osteonecrosis mandibular (ONJ) y la ingesta de BFs, surgiendo así el concepto BRONJ (biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw).

Recientemente el uso del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) se ha introducido en el mundo de la odontología por su capacidad regeneradora de tejidos blandos; sin embargo, su papel en el proceso de regeneración de lesiones producidas por cirugías odontológicas está aún por determinar.

El objetivo de esta revisión radica en evaluar la eficacia del PRGF en la realización de actos quirúrgicos en pacientes con BRONJ.

PALABRAS CLAVE

Bifosfonatos; Osteonecrosis mandibular; Plasma rico en plaquetas.

USE OF PLATELET RICH IN GROWTH FACTORS IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF OSTEONECROSIS OF THE JAWS IN PATIENTS WITH BIPHOSPHONATE

ABSTRACT

Biphosphonates are a commonly used class of drug in the treatment and prevention of diseases-related bone turn over. By the first time, in 2003, the relation between biphosphonates consumption and develop of osteonecrosis of the jaw (ONJ) was established, bring into being the concept of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ).

Recently, plasma rich in growth factors (PRGF) has been introduced in dentistry procedures by its regenerative soft tissues capacities; however, its paper in regenerative procedures when surgical lesions appear is still unclear.

KEYWORDS

Biphosphonate; Osteonecrosis of jaw; Platelet rich in growth factors.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos son fármacos que se utilizan en el tratamiento y prevención de enfermedades con resorción ósea incluyendo la osteoporosis, el síndrome de Paget, la displasia fibrilar, el cáncer con metástasis ósea o lesiones osteolíticas con o sin hipercalemia asociada¹⁻⁴.

El uso del PRGF (platelet rich in growth factor) en el campo de la odontología es cada vez más amplio debido a las características de los factores de crecimiento que contienen. La incidencia de ONJ (osteonecrosis mandibular) en pacientes en tratamiento con BFs (bifosfonatos) intravenosos es del 0,8-12%⁵⁻⁷. Aunque BRONJ (Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaws) se puede producir de manera espontánea, un 80% de los casos derivan de procedimientos quirúrgicos llevados a cabo en estos pacientes¹. El objetivo de esta revisión radica en evaluar la eficacia del PRGF en la realización de actos quirúrgicos en pacientes con BRONJ.

PROPIEDADES QUÍMICAS DE LOS BFS

Son análogos de los pirofosfatos inorgánicos. Fleisch y cols., demostraron que los pirofosfatos inorgánicos tenían gran afinidad por el fosfato de calcio e inhibían no solo su formación, sino que también los disolvían. Este hecho fue explicado por la hidrólisis de los pirofosfatos antes de que llegasen al lugar de destrucción ósea. El descubrimiento favoreció la búsqueda de un análogo de los pirofosfatos resistente a la hidrólisis enzimática, de este modo surgieron los BFs, caracterizados por enlaces carbón-fosfato compuesto principalmente por un núcleo central P-C-P^{8,9}. La presencia de un grupo amino al final de la cadena permitirá clasificarlos dentro de una familia de fármacos pero determinará distinta potencia según el grupo amino que presenten, por lo que se considera que los BFs se caracterizan farmacológicamente por su capacidad para inhibir la resorción ósea y farmacocinéticamente se asemejan en su absorción, distribución y eliminación^{10, 11}.

CÓMO ACTÚAN LOS BIFOSFONATOS

Se cree que, además de interferir en la resorción ósea por su afinidad con los cristales de hidroxiapatita, también actúan interfiriendo en procesos bioquímicos a nivel celular, pero la diana molecular aún no está bien definida.

Sabemos que los bifosfonatos (BFs) actúan sobre los osteoclastos inhibiendo su formación y el reclutamiento de los mismos mediante un mecanismo que impide su diferenciación, disminuyen su adhesión a la matriz ósea, reducen la vida de los osteoclastos por aumento de la apoptosis e inhiben su actividad. Es posible que esta disminución en la actividad de los osteoclastos este mediada por la acción de los BFs sobre otro tipo de células como osteoblastos, macrófagos y células tumorales^{12, 13}.

Varios estudios apuntan a que los BFs actúan inhibiendo la proliferación y función de los macrófagos, que liberan citoquinas como la IL-6 (interleuquina 6), una proteína que presenta propiedades osteoclastogénicas y estimuladoras de la resorción ósea. Otros estudios señalan que los aminobifosfonatos además de promover la apoptosis de los osteoclastos, también promue-

ven la apoptosis de las células tumorales, por lo que, tienen un efecto antitumoral¹⁴.

La osteonecrosis mandibular (ONJ) como una complicación asociada al uso de BFs (BRONJ) y fue descrita por primera vez en 2003¹⁵ definió como un área avascular de hueso necrótico con o sin exposición de hueso en la región maxilofacial de al menos ocho semanas, en pacientes que han recibido o están recibiendo bifosfonatos sin historia previa de radioterapia en la región maxilofacial^{1, 2, 16}. Su diagnóstico viene determinado por criterios clínicos y radiológicos. Muchas veces pueden ser asintomáticas. Sus principales signos y síntomas son: dolor, inflamación e infección de los tejidos blandos, pérdida de los dientes y presencia de fístula; también pueden presentar otros síntomas derivados de la infección como trismo, halitosis, abscesos recurrentes, sinusitis y fístulas oroantrales. El diagnóstico radiológico se realiza con ortopantomografía (OPG) y/o tomografía computerizada (TC), sin embargo, estas técnicas no permiten un diagnóstico precoz. Las complicaciones derivadas de BRONJ más comunes en orden de frecuencia son: fístula cutánea, sinusitis de los maxilares con comunicación oroantral y/o oronasal y fractura de mandíbula¹⁷.

La fisiopatología de los BFs en el desarrollo de BRONJ es un debate activo en la literatura internacional, existiendo varias teorías sobre los posibles mecanismos por los que puede producirse. Ruggiero y cols.², proponen que la etiología de la osteonecrosis del hueso está relacionada con el efecto de los BFs sobre los osteoclastos, que presentan un exceso de actividad, produciendo una alteración en el recambio óseo. Fournier y cols.¹⁸, proponen que los BFs actúan inhibiendo la angiogénesis, produciendo la apoptosis de las células epiteliales, lo cual disminuye la formación de nuevos capilares y se traduce en una menor densidad venosa. Esta teoría hipotetiza que los BFs desencadenan osteonecrosis tras actos quirúrgicos por la inhibición de la angiogénesis, que es fundamental para el proceso de curación del alveolo². Otros autores han demostrado que los BFs que contienen nitrógeno inhiben la proliferación y motilidad de las células epiteliales lo cual impide una correcta curación de la mucosa alveolar y pueden aumentar las infecciones oportunistas ya que favorece la proliferación y adhesión de las bacterias de la cavidad oral a las superficies dentales⁴.

EL PRGF (PLATELET RICH IN GROWTH FACTORS)

El PRGF se define como un concentrado de plaquetas con alto contenido en factores de crecimiento, cuya propiedad fundamental deriva en la actuación de los factores de crecimiento, especialmente en los tejidos blandos, consiguiendo un proceso de curación precoz de los tejidos, disminuyendo el dolor y la inflamación, con lo que disminuye la morbilidad postoperatoria^{2, 19}.

Las plaquetas se consideran el depósito de numerosos factores de crecimiento. Una vez activados tras centrifugarlos con cloruro de calcio o trombina autóloga, liberan proteínas biológicamente activas que ayudan a los tejidos en la mitogénesis, diferenciación y morfogénesis de las células que lo componen³.

El PRGF presenta altas concentraciones de factores de crecimiento, entre ellos existen algunos con características importantes para intervenir en el proceso de curación como son: PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), el TGF- β (factor de crecimiento transformante), el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), el EGF (factor de crecimiento epidérmico) y el IGF (factor de crecimiento insulina-like)²⁰.

Obtención del PRGF

El PRGF es un concentrado rico en plaquetas que se obtiene a partir de la sangre autóloga del paciente. La sangre se extrae de manera previa a la intervención para evitar la activación de las plaquetas, lo que interferiría con su preparación.

Se realiza una punción sanguínea en las venas periféricas, generalmente en la región antecubital. La cantidad de sangre extraída dependerá del defecto a tratar.

La técnica de procesado se realiza mediante la utilización de centrifugadoras que garantizan parámetros de tiempo y velocidad previamente protocolizados en función del volumen de sangre. Una modificación de estos parámetros puede suponer una alteración estructural de las células sanguíneas, liberando fragmentos plaquetarios que comprometerían la bioactividad de los factores de crecimiento^{21, 22}. Se realiza un primer centrifugado en el que se deposita la sangre extraída con citrato sódico al 3,8% como anticoagulante. Se realizará a una velocidad de 1.400 rpm durante 7 minutos. Se forman 3 capas en función a la densidad: la capa más profunda está formada por glóbulos rojos (1,09 de densidad); la segunda capa está formada por glóbulos blancos y plaquetas (1,06 de densidad) y la capa más superficial está formada por plasma (1,03 de densidad). La capa más superficial se subdivide en tres capas; una capa más profunda formada por la fracción rica en plaquetas (PRGF), una capa intermedia formada por la fracción con concentración media de plaquetas (PGF) y una capa superficial con la fracción pobre en plaquetas (PPGF). Se extrae la capa rica en factores de crecimiento mediante pipetas estériles y se centrifuga de nuevo (Tabla)²¹. Se obtiene una capa superior con alto contenido en fibrinógeno y baja concentración de plaquetas (PRF) que al ponerse en contacto con el cloruro de calcio activa la trombina autóloga y convierte el fibrinógeno en fibrina, obteniendo así una membrana de fibrina autóloga y una franja inferior formada por plasma rico en plaquetas muy concentrado (PRP)^{5, 22}.

Los estudios analizados sobre el uso del PRGF en el campo de la odontología, tanto para el tratamiento como para la prevención de la ONJ, establecen consenso sobre la necesidad de llevar a cabo más estudios prospectivos y ensayos clínicos que aporten una mayor evidencia científica y que avalen los resultados de los análisis retrospectivos ya publicados.

USO DE PRGF PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE BRONJ

Diversos estudios han tratado de establecer un protocolo eficiente a la hora de realizar exodoncias dentales en pacientes en tratamiento con BFs porque, aunque la BRONJ pueda aparecer de manera espontánea, se ha observado que el principal factor de riesgo en su aparición es el trauma dento-alveolar¹. Los pacientes en tratamiento con BFs orales que se someten a cirugía dento-alveolar (exodoncias, implantes, cirugía ósea periodontal o cirugía periapical) presentan un riesgo casi 5 veces mayor de aparición de BRONJ que aquellos que no se someten a estas cirugías (de 0,07 a 0,34%); en tratamientos con BFs intravenosos el riesgo es 7 veces superior^{17, 23}.

Dado que la fisiopatología de BRONJ continúa siendo desconocida, el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad está determinado por criterios clínicos basados en el consenso de los expertos. Distintos autores proponen protocolos de extracción muy parecidos:

Previo a la cirugía

Tartrectomía y en caso necesario tratamiento de raspado y alisado complementario. Algunos autores recomiendan enjuagues con clorhexidina (CLX) al 0,12% durante la semana previa a la cirugía^{1, 24, 25, 26}. La terapia antibiótica debe comenzar la noche antes de la cirugía y continuarla durante un periodo de entre 6 y 10 días según el autor^{1, 2, 5, 6, 7, 25}. Estas medidas disminuyen la cantidad de bacterias presentes en la cavidad oral y los síntomas asociados a BRONJ favoreciendo el proceso de curación del hueso²⁵.

Se realiza la obtención de la sangre una hora antes de la cirugía, que se procesa para obtener PRGF y PRF, una membrana de fibrina autóloga que además de sus capacidades regeneradoras, da cierto grado de estabilidad al coagulo de PRGF.

TABLA. PROTOCOLO PARA LA OBTENCIÓN Y EL CONCENTRADO PLAQUETARIO SEGÚN DISTINTOS AUTORES Y SISTEMAS

	CENTRIFUGADO 1	CENTRIFUGADO 2
CURASAN KIT	10 min / 2.400 rpm	15 min / 3.600 rpm
SMART PREP	6 min / 5.600 rpm	6 min / 2.400 rpm
FRIADENT-SCHÜTZE	10 min / 2.400 rpm	15 min / 3.600 rpm
PCCS SYSTEM	3,45 min / 3.000 rpm	13 min / 3.000 rpm
PRGF	7 min / 1.400 rpm	

La técnica quirúrgica comienza con la infiltración de la anestesia que puede ser con técnica troncular en aquellos casos en los que se utiliza vasoconstrictor (mepivacaina al 3% + epinefrina 1:100000)^{1, 2, 24} o a nivel local o regional sin vasoconstrictor para evitar que disminuya el aporte de sangre al hueso (mepivacaina al 2%)^{5, 16}.

Se realiza la exodoncia de la pieza mediante una técnica cuidadosa con material adecuado. La mayor parte de los estudios incluyen un colgajo vestibular que nos facilita el acceso a la pieza y posteriormente nos sirve para cerrar el alveolo, sin embargo, la Universidad de Torino, Italia, realizó un estudio²⁶ en las mismas condiciones y con el mismo protocolo de extracción que otro estudio previamente realizado, pero elimina el colgajo vestibular y determinó que suprimir este paso del protocolo supone unos resultados igual de efectivos y se consigue una técnica más sencilla que disminuye el tiempo de trabajo.

Existen técnicas complementarias, descritas por algunos autores, que ayudan en el proceso de curación del alveolo, pero sin evidencia de efectividad clínica, ya que estas técnicas aparecen de manera aislada, dando el mismo resultado que otros estudios que no las incluyen. Entre ellas podemos destacar el uso de ultrasonido para limpiar el alveolo post-exodoncias^{1, 26} y el fresado de los márgenes del alveolo con pieza de mano a fin de disminuir el tamaño del defecto óseo favoreciendo la curación de los tejidos en el lugar de la cirugía²⁵.

Se utiliza PRGF previamente obtenido para rellenar el alveolo post-exodoncia y se coloca la membrana de fibrina (PRF) extraída a partir de PRGF. Un único estudio de los analizados utilizó solo el PRGF para rellenar el alveolo post-exodoncia sin el uso de PRF²⁵, mientras que, los otros protocolos incluyen la colocación de esta membrana entre el alveolo relleno con PRGF y el colgajo mucoperiostico.

Se realiza la sutura de los márgenes de la exodoncia para dar mayor estabilidad al PRGF y obtener un cierre por primera intención que favorece el proceso de cura del alveolo. La sutura se realiza con Vicryl de 4/0 y se retira entre 10 y 14 días post-extracción^{1, 25, 26, 27, 28}.

Posterior a la cirugía

Se dan instrucciones post-operatorias a los pacientes que consisten en no cepillar el área tratada los 3 primeros días tras la intervención, limpiar el área de la herida con una gasa impregnada en peróxido de hidrogeno al 3% o clorhexidina al 0,2% 3 veces/día durante 2 semanas, dieta fría, líquida o blanda el primer día y técnica de cepillado normal a partir del tercer día tras la cirugía.

Si consideramos como éxito la no aparición de BRONJ ni clínica ni radiológicamente, podemos determinar que los estudios analizados muestran resultados muy positivos, con un porcentaje de éxito siempre superior al 80%. En un estudio llevado a cabo por Morazzi y cols.³, se realizaron extracciones a 176 pacientes que se dividieron en dos grupos de características similares; un grupo de control, compuesto por 85 pacientes y un grupo de estudio en tratamiento con PRGF y

PRF, compuesto por 91 pacientes. Se realizaron 542 exodoncias, 287 en mandíbula y 255 en maxilar. El periodo de seguimiento del grupo de estudio fue de 24-60 meses. No hubo ningún caso de BRONJ en el grupo de estudio, sin embargo en el grupo de control se diagnosticaron cinco lesiones \leq 0,5cm de diámetro con exposición de hueso mandibular. El promedio de aparición de síntomas de BRONJ fue a los 91,6 días y todas las lesiones aparecieron en pacientes tratados con ácido zolendrónico durante más de 12 meses, para el tratamiento de mieloma múltiple.

USO DEL PRGF EN EL TRATAMIENTO DE BRONJ

Otros estudios muestran consenso a la hora de establecer un protocolo para el tratamiento de BRONJ mediante el uso de PRGF.

Previo a la cirugía

Realizar una profilaxis que incluya tartrectomía, raspado y alisado de las superficies dentales en caso necesario y mantenimiento higiénico con CLX al 0,12% la semana previa a la cirugía. Comenzar profilaxis antibiótica la noche antes de la intervención que durará entre 6 y 10 días. Obtención de la sangre para el posterior procesado y obtención del PRGF una hora antes de la cirugía.

Técnica quirúrgica

Anestesia troncular con vasoconstrictor (mepivacaina 3% + epinefrina 1:100000) o anestesia local o regional (mepivacaina al 2%). Eliminación de los márgenes óseos necróticos. El límite de hueso que se considera necrótico se define previo a la cirugía con el TC y clínicamente se elimina hasta ver márgenes óseos sangrantes (se considera hueso sano). Colocación de PRGF y membrana de PRF en el lugar del defecto óseo. Sutura de los márgenes de la herida con Vicryl de 4/0 para conseguir cierre de la herida por primera intención.

Posterior a la cirugía

Se dan indicaciones post-quirúrgicas al paciente para mantener un buen grado de higiene. Se retira la sutura a los 10-14 días y se establece un periodo de seguimiento.

Curi y cols.²⁵, llevaron a cabo un estudio sobre 25 pacientes en los que el tratamiento conservador de BRONJ había sido inefectivo. Se realizó tratamiento quirúrgico siguiendo el protocolo descrito. Se obtuvo éxito en 20 de los pacientes (80%), es decir, presentaban una mucosa oral sana e intacta en el lugar de la cirugía, sin exposición de hueso necrótico, sin signos de infección o fístula y ausencia de dolor. Mozatti y cols.¹⁷, realizaron un seguimiento de 7 años en 32 pacientes tratados de BRONJ con el mismo protocolo. A las pocas semanas de la cirugía el 95% de los pacientes no presentaban enfermedad, a los 4 años el porcentaje de éxito (paciente sin BRONJ) era del 100%, mientras que a los 7 años esta cifra disminuía al 82%. Es importante recalcar que en ninguno de estos estudios los pacientes abandonaron el tratamiento con BFs durante este periodo, por lo que estos autores no consideran necesario interrumpir la terapia con BFs cuando se requiere un tratamiento quirúrgico.

CRITERIOS QUE EMPEORAN EL PRONÓSTICO DE LA APARICIÓN DE BRONJ TRAS EL ACTO QUIRÚRGICO

Los estudios analizados muestran interés por encontrar una técnica efectiva a la hora de realizar actos quirúrgicos en pacientes en tratamiento con BFs para reducir la incidencia de BRONJ; sin embargo, además de la técnica existen otras variables que determinan un mayor o menor riesgo en la aparición de esta enfermedad. Podemos establecer tres grupos:

Relativo a los bifosfonatos

- Estudios previos han demostrado que los BFs por vía intravenosa suponen un riesgo mayor en el desarrollo de BRONJ presentando una incidencia acumulada del 8-12%²⁹, mientras que los BFs por vía oral presentan una incidencia significativamente más baja (0,7 casos por 100,000 personas/año de exposición)^{1, 23}.
- La duración del tratamiento influye. Una larga duración está asociada con un aumento del riesgo. Los BFs orales presentan un mayor riesgo cuando la ingesta supera los tres años de terapia.

Factores locales

- Existe una diferencia estadística importante en la aparición de BRONJ en maxilar y mandíbula siendo más frecuente en esta última (ratio 2:1) debido a que presenta una mucosa más fina y menor vascularización²³.
- La presencia de enfermedades inflamatorias a nivel oral (procesos periodontales, abscesos) empeora el pronóstico.
- La presencia de placa favorece la sobreinfección por bacterias oportunistas⁴.

Factores sistémicos

- La incidencia es mayor en pacientes con mieloma múltiple, seguido de cáncer de mama, próstata y otros cánceres.
- La edad supone un aumento del riesgo de la aparición de BRONJ, especialmente en los pacientes con mieloma múltiple el riesgo de BRONJ aumenta 0,9% por década.
- La raza caucásica presenta mayor predisposición.

Existen otros factores posibles que predispongan a la aparición de BRONJ como son: terapia crónica con corticoides, diabetes, abuso de alcohol y tabaco, quimioterapia, anemia, talasemia, diálisis renal, malnutrición, dislipemia, obesidad, enfermedad del tejido conjuntivo, coagulopatías, inmunodeficiencias, hipotiroidismo, enfermedad de Gaucher, lupus eritematoso sistémico, terapia con estrógenos y artrosis.

LIMITACIONES DE PRGF

Algunos estudios valoran la posibilidad de un efecto carcinogénico de PRGF debido a su capacidad de estimular la división y el crecimiento celular. No obstante, otros autores alegan que la mayoría de los factores de crecimiento son metabolizados en un periodo de entre 7 y 10 días, lo cual no permite un efecto carcinogénico; sin embargo, una administración prolongada de estos factores podría provocarlo.

Otro fenómeno a valorar es la capacidad del PRGF para promover la metástasis ya que las plaquetas portan células tumorales mejorando su supervivencia y adhesión a las paredes de los vasos, lo que permite la penetración tumoral en el tejido perivasculoso. Esta acción estaría mediada por la actividad del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

Debido a esto, algunos autores recomiendan evitar su uso en pacientes con lesiones orales precancerosas o historia previa de carcinoma de células escamosas²⁹. Sin embargo, no se han encontrado evidencias de la relación entre el uso terapéutico de PRGF y la transformación cancerígena de células normales y/o displasias de los tejidos^{25, 30}.

CONCLUSIONES

El PRGF es un concentrado de plaquetas autólogo, que se obtiene de la sangre del paciente, con lo que se considera inocuo. Tiene un alto contenido en factores de crecimiento que intervienen en procesos biológicos con el objetivo de regenerar los tejidos, minimizando al mismo tiempo el dolor, la inflamación y la morbilidad.

La membrana de fibrina autóloga, PRF (platelet rich fibrin), es un compuesto de consistencia gelatinosa con bajo concentrado de plaquetas y alta concentración en fibrina, lo cual le confiere capacidades bioactivas muy interesantes para el proceso de curación del alveolo. Regula el proceso de inflamación y estimula los factores quimiotácticos que intervienen en la respuesta inmune; también acelera la angiogénesis, la multiplicación de los fibroblastos y osteoblastos y la cicatrización. Además de esto, le confiere cierto grado de estabilidad al coágulo de PRGF.

Los estudios muestran buenos resultados al introducir el uso de concentrados de plaquetas (PRGF y PRF) en el protocolo de tratamiento, por lo que se recomienda su uso tanto en el tratamiento de BRONJ, como en los actos quirúrgicos llevados a cabo en el ámbito odontológico y maxilofacial a fin de evitar su aparición.

La sobreinfección por bacterias es un factor de riesgo en la aparición de BRONJ con lo que disminuir los niveles de placa y la profilaxis antibiótica previo al acto quirúrgico, juegan un papel fundamental en la prevención y tratamiento de esta enfermedad.

Los concentrados terapéuticos de factores de crecimiento (GF's) como el PRGF podrían actuar como promotores, pero no como iniciadores en la carcinogénesis; no obstante, para que éste fenómeno tuviera lugar sería necesaria una administración más continuada en el tiempo y en cantidades superiores a la terapéuticas.

A pesar de que el uso de concentrados de plasma autólogo ha demostrado efectividad en los estudios clínicos analizados, son necesarios estudios clínicos aleatorizados y randomizados para poder afirmar su efectividad.



BIBLIOGRAFÍA

1. Scoletta M, Arduino PG, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A, Mozzati M. Initial experience on the outcome of teeth extraction in intravenous bisphosphonate-treated patients: A cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 456-462.
2. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the used of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-534.
3. Morazzi M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol* 2012; 48: 817-821.
4. Uma-Shanker P, Shadab M, Raskesh KS, Somdipto D, Nimisha S, Mayank S. Platelet rich in growth factors in oral and maxillofacial surgery. *Natl J Macillofac Surg* 2012; 3(2): 118-123.
5. Tamimi F, Montalvo S, Tresguerres I, Blanco-Jerez L. A comparative study of 2 method for obtaining platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1084-1093.
6. 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. *J Oral Oncol* 2012; 48: 469-474.
7. Beninati F, Pruneti R, Ferraca G. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). *J Oral Med Pathol* 2013; 1(18): 752-758.
8. Kobayashi Y, Higara T, Ueda A. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw in mice. *J Bone Minner Meta* 2010; 28: 165-175.
9. Fleisch F, Bisaz S. Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *Am J Physiol* 1962; 203: 671-675.
10. Fleisch H, Russell RG, Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature* 1966; 212: 901-903.
11. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic proprieties. *Bone* 1996; 18(2): 75-85.
12. Ebetino F, Hogan AM, Sun S, Tsoumpra MK, Duan X, Triffitt J, Kwaasi A, Dunford J, Barnett B, Oppermann U, Lundy M, Boyde A, Kashemirov B, McKenna C, Russell RG. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* 2011; 49: 20-33.
13. Giger EV, Castagner B, Leroux JC. Biomedical applications of bisphosphonates. *J Control Rel* 2013; 167: 175-188.
14. Reid I. Osteonecrosis of the jaw. Who gets it, and why?. *Bone* 2009; 44: 4-10.
15. Marx RE. Palmidronate (Aredial) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaw: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-1117.
16. Adrover-Rigo M, Juste-Diez JL, Tuset-Creus M, Codina-Jané C, Ribas-Sala J. Revisión clínica de la utilización de los bifosfonatos. *Farm Hosp* 2000; 24(2): 74-82.
17. Mozzati M, Gallesio G, Pol R, Muzio G, Canuto R, Bergamasco L. A report on a 7-years follow-up of the surgical management with PRGF-Endoret® of oncologic patients affected by intravenous bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *Surgery* 2013; S12: 011.
18. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clezardin P. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular re-growth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62: 6538-44.
19. Anitua E, Mar M, Hamdan M, Orive G. Release kinetics of platelet-derived and plasma-derived growth factors from autologous plasma rich in growth factor. *Ann Anat* 2013; 195: 461-466.
20. Yao-Su C, Po-Kuo Y, Hong-Tseng Y, Su CH, Burnouf T. In vitro release of growth factors from platelet rich fibrin (PRF): a proposal to optimize the clinical applications of PRF. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108: 56-61.
21. Rodríguez J, Palomar MA, Torres J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2012; 34(1): 8-17.
22. Reyes M, Montero S, Cifuentes J, Zarzar E. Actualización en la técnica de obtención y uso del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). *Rev Dent Chile* 2002; 93(2): 25-28.
23. AAOMS position paper. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 3: 369-376.
24. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodríguez-Bocanegra E, Rodríguez-Millares J, Pérez-Plasencia D, Ramos-Macias A. Use of patelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 1410-1415.
25. Curi M, Saraceni-Issa G, Henrique-Koga D, Zardetto C, Feber O, Oliveira M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-An initial cases serie Report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *Am Association Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 2465-2472.
26. Scoletta M, Arata V, Arduino PG, Lerda E, Chiecchio A, Gallesio G, Scully C, Mozzati M. Tooth extration in intravenous bisphosphonate treated patients: a refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: 994-999.
27. Sinem-Soydan S, Uckan S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 322-326.
28. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 13-18.
29. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:2-12.
30. Martínez-González JM, Cano-Sánchez J, Gonzalo-Lafuente JC, Campo-Trapero J, Esparza-Gómez G, Seoane J. Do ambulatory-use platelet-rich plasma (PRP) concentrates present risks? *Med Oral* 2002; 7: 375-390.