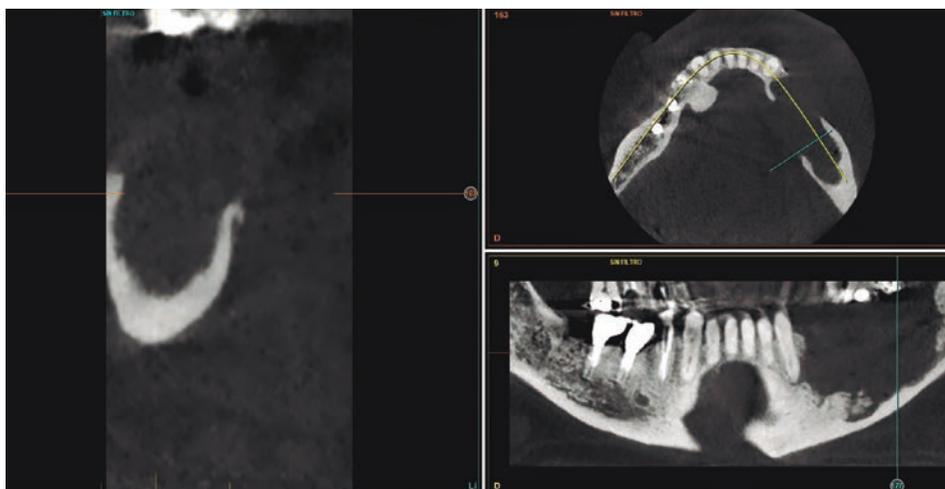


# Casos de éxito

**Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos intravenosos.  
Tratamiento con PRGF-Endoret  
y rehabilitación implantológica posterior del caso**



## Dr. Eduardo Anitua, DDS, MD, PhD

Práctica privada en implantología oral. Eduardo Anitua Foundation, Vitoria.

Clinical researcher, Eduardo Anitua Foundation, Vitoria.

University Institute for Regenerative Medicine and Oral Implantology- UIRMI (UPV/EHU-Fundación Eduardo Anitua), Vitoria.



## Dra. Aintzane Torre, DDS, MD, PhD

Práctica privada en implantología oral. Eduardo Anitua Foundation, Vitoria.

Clinical researcher, Eduardo Anitua Foundation, Vitoria.

University Institute for Regenerative Medicine and Oral Implantology – UIRMI (UPV/EHU-Fundación Eduardo Anitua), Vitoria.

## Dra. Laura Piñas, DDS, PhD

Práctica privada. Guadalajara.

### Introducción

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) es una patología poco común, que se caracteriza por la presencia de una o más lesiones óseas necróticas, que en la mayoría de las ocasiones llegan a exponerse al medio oral y que persisten durante un tiempo de al menos 8 semanas. Puede darse en cualquier zona del maxilar o la mandíbula, aunque en la mandíbula es mucho más frecuente y presenta sintomatología variada dependiendo del estadio, gravedad de la lesión y zona en la que se produce la necrosis principalmente<sup>1-5</sup>. En inicio, esta patología fue descrita asociada a bifosfonatos (intravenosos) en pacientes con cáncer, donde este fármaco formaba parte de su tratamiento. En el año 2003<sup>4</sup> se reportaron por primera vez casos de ONM relacionada con el consumo de bifosfonatos intravenosos. Posteriormente, fueron descubiertos casos en bifosfonatos tomados por vía oral y en otro tipo de fármacos empleados con un mecanismo similar al bifosfonato (antirresortivos biológicos), o con fármacos inmunomoduladores y antiangiogénicos<sup>6-9</sup>. Aun así, la evidencia más sólida de la aparición de la necrosis asociada a fármaco sigue siendo para los bifosfonatos (BPs), pero al ser otros fármacos potencialmente productores, su terminología se ha variado a osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos (OMAM)<sup>6-9</sup>.

Los bifosfonatos (BPs) son medicamentos. Son análogos sintéticos del pirofosfato y su principal función consiste en inhibir la actividad de los osteoclastos, reducir la resorción ósea e incre-

mentar la densidad ósea. Asimismo, los bifosfonatos poseen también un efecto antiangiogénico e inflamatorio que impide la cicatrización de las heridas en la cavidad oral. La vida media de los bifosfonatos en el torrente sanguíneo es muy corta; sin embargo, pueden persistir durante más de 10 años en el tejido óseo<sup>10-12</sup>. Los BPs se clasifican en dos grupos diferentes en función de su mecanismo de acción<sup>4</sup>:

- ▶ No nitrogenados (etidronato, clodronato, tiludronato): forman una molécula no funcional que compite con el adenosin trifosfato (ATP).
- ▶ Nitrogenados (alendronato, pamidronato, risedronato, zoledronato): inhiben al principal enzima (farnesil pirofosfato sintasa) de la vía del mevalonato implicada en la biosíntesis del colesterol.

Las actividades antirresortivas de los bifosfonatos nitrogenados son muy superiores a las de los no nitrogenados en su estructura. Así, el zoledronato o ácido zoledrónico es el bifosfonato de tercera generación con el efecto antirresortivo más potente disponible en la actualidad<sup>12</sup>.

La OMAM puede producir dolor, inflamación, pérdida de dientes y supuración. En los casos más extensos donde el volumen óseo afectado es mayor, pueden aparecer complicaciones como fracturas patológicas o comunicación orosinusal, dependiendo de la localización de la lesión. Aunque la OMAM puede producirse de manera espontánea, o por la presión de prótesis removibles, muchos casos se generan tras alguna manipula-

## Casos de éxito |

ción dental que implica el hueso, como puede ser la extracción dental, o la cirugía de implantes<sup>2,3,12</sup>.

Una vez instaurada la OMAM, existen criterios para su diagnóstico, con diferentes protocolos para su realización. Según la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS)<sup>14</sup>, se puede considerar que un paciente presenta este proceso cuando se dan las siguientes características recogidas en la tabla 1.

En la actualidad no existe una guía de práctica clínica que recoja un tratamiento efectivo y definitivo para tratar la osteonecrosis derivada del consumo de bifosfonatos. De hecho, casi todos los tratamientos son predominantemente paliativos con el objetivo de aliviar los principales síntomas de la patología y mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>17-19</sup>. Con el propósito de lograr el tratamiento de la necrosis y regenerar el hueso afectado por la misma, además de mejorar evidentemente la calidad

de vida del paciente, se comienza a utilizar el PRGF-Endoret con este fin. Diferentes autores han tratado con éxito casos con diferentes grados de ONM empleando el PRGF en combinación con la cirugía (secuestrectomía)<sup>20-27</sup>. En el siguiente caso clínico mostramos un paciente tratado de OMAM en mandíbula, con una gran extensión de la lesión, en el que se ha logrado eliminar el fragmento con éxito, regenerar el hueso y los tejidos blandos asociados y, posteriormente, la inserción y rehabilitación con implantes dentales.

## Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente masculino de 68 años que fue tratado en mayo del año 2012 por un cáncer de pulmón con quimioterapia y Zometa®. Posteriormente, se produce una nueva lesión hepática que vuelve a precisar de más tratamiento con quimioterapia y de nuevo Zometa® como coadyuvante. En diciembre de 2013 el paciente presenta adenopatía retroparotídea que necesita de radioterapia local. En 2014 acude a consulta dental con infecciones de repetición que hacen necesaria la extracción de los dientes del tercer cuadrante. Acude a nuestra consulta en 2018 por presentar necrosis mandibular tras el episodio de extracción dental, con una hipoestesia de la zona izquierda mandibular hasta línea media acompañada de inflamación y dolor en el tramo edéntulo. En la radiografía inicial podemos observar una extensa osteonecrosis mandibular que afecta desde el último diente presente (33) hasta prácticamente la rama ascendente, con compromiso de la cortical y afectación del canal dentario (fig. 1).

En el Cone-Beam realizado para objetivar mejor el alcance de la lesión podemos observar cómo nuestra sospecha era cierta. El hemicuerpo mandibular izquierdo se encuentra completamente afectado por la necrosis, existiendo únicamente una cortical

TABLA I. Definición de OMAM<sup>14</sup>, según la AAOMS.

**Definición de caso: se puede considerar que un paciente presenta OMAM si todas las siguientes características están presentes:**

1. Tratamiento actual o previo con agentes antirresortivos o antiangiogénicos.
2. Hueso expuesto o hueso que se puede sondar a través de una fístula(s) intra o extraoral(es) en la región maxilofacial que haya persistido durante más de ocho semanas\*.
3. No hay antecedentes de radioterapia en los maxilares ni enfermedad metastásica evidente en los maxilares.

\*Modificado por Patel et al. 2012<sup>15</sup> y Shiodt et al. 2014<sup>16</sup>.



FIG. 1. Imagen radiológica donde podemos observar la extensión de la necrosis mandibular.

fina, esclerosada, rodeando la necrosis y con una basal extremadamente delgada, con riesgo de fractura mandibular (fig. 2). Una vez realizado el diagnóstico se procede al tratamiento. Para ello, realizamos la extirpación del fragmento óseo necrótico con el menor trauma posible en el tejido duro y blando circundante. Por ello nos decantamos por el uso del ultrasonidos para la extirpación del fragmento. Una vez extirpado, colocamos Endoret (PRGF) fracción 2 recién activado (coágulo en el lecho óseo) y lo cubrimos con membranas de fibrina (fracción 1 activada y retraída). Finalmente, realizamos un cierre primario de los bordes con monofilamento de 5/0. Para terminar, se infiltran los bordes de la herida quirúrgica con PRGF fracción 2 recién activado (lí-

quido). El cierre del tejido blando es primordial para que el tratamiento funcione; una vez logremos este aislamiento por medio del tejido blando de las bacterias de la cavidad oral al interior del hueso en tratamiento, tenemos garantizada la buena evolución del caso. El diente incluido parcialmente en el tejido necrótico (33) se endodoncia para lograr su conservación. A las dos semanas, el paciente acude a la clínica y se realiza una nueva aplicación de PRGF-Endoret, pero esta vez sin legrado óseo añadido, únicamente para lograr una mejor aproximación de los tejidos blandos. Seis meses después de esta segunda aplicación el tejido blando se ha recuperado por completo, como podemos ver en la figura 3.

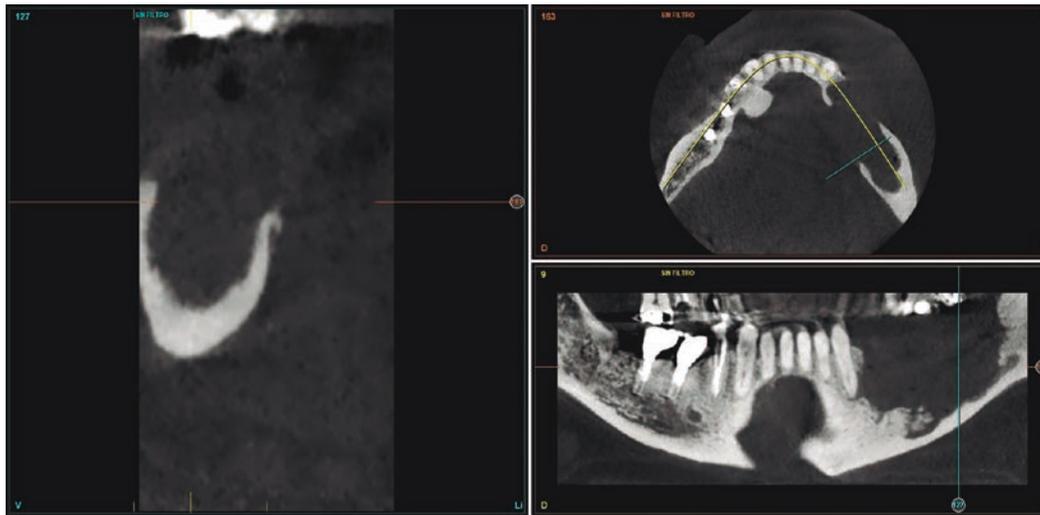


FIG. 2. Imagen del Cone-Beam donde se confirma la extensión de la necrosis mandibular.

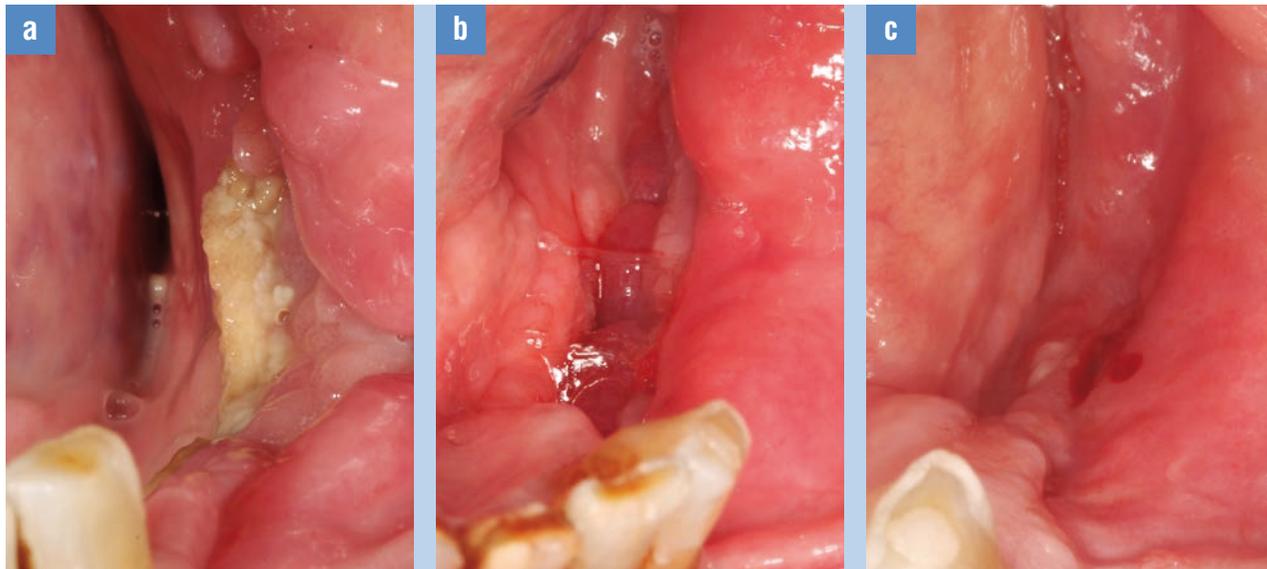


FIG. 3. a-c. a) Imagen inicial en noviembre de 2018 antes de retirar el fragmento necrótico con la exposición del hueso a ese nivel. b) Posteriormente, en enero de 2019, tras la cirugía inicial, se realiza una nueva colocación de PRGF-Endoret para cierre de tejidos blandos, y seis meses después c) podemos ver una epitelizeación completa de la zona.

Casos de éxito |

En este momento se realiza un nuevo CBCT dental y se comprueba que desde la basal mandibular existe crecimiento óseo, aunque el defecto es de grandes dimensiones, pero que puede ser de regeneración favorable debido a que tenemos tres paredes. Por ello, decidimos realizar un nuevo abordaje de la zona, para lograr regenerar el hueso mandibular y, de este modo, mantener un mejor pronóstico de la mandíbula y su posible rehabilitación en un futuro (fig. 4).

Realizamos un nuevo abordaje quirúrgico donde vemos un espacio en la mandíbula contenido por las corticales, como ya

nos anticipaba el Cone-Beam. Se vuelve a realizar un legrado cuidadoso del lecho óseo y se coloca de nuevo PRGF-Endoret con sutura de los tejidos blandos (fig. 5). En la imagen del Cone-Beam a los tres meses se puede observar una regeneración del defecto, con nuevo hueso que ha rellenado el defecto inicial (figs. 6 y 7).

Seis meses después, el hueso se encuentra en óptimas condiciones para la inserción de implantes dentales, tal como confirma el Cone-Beam de diagnóstico y podemos observar en la imagen de la reentrada quirúrgica (figs. 8 y 9).

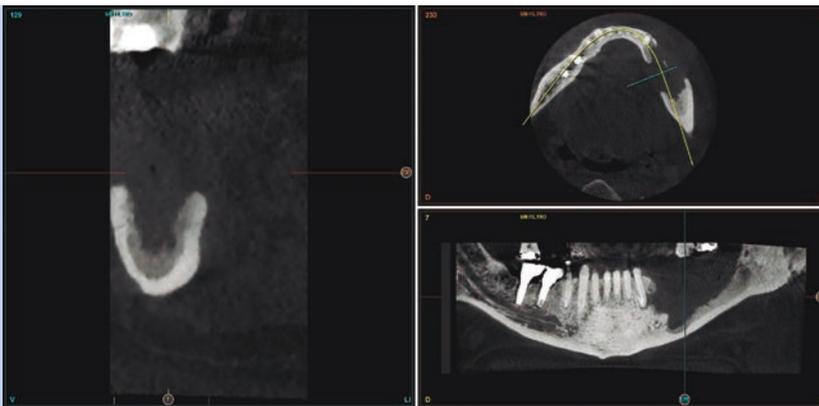


FIG. 4. Imagen del Cone-Beam de control, donde podemos ver el crecimiento del nuevo hueso desde la zona basal y el defecto de tres paredes que pretendemos regenerar.

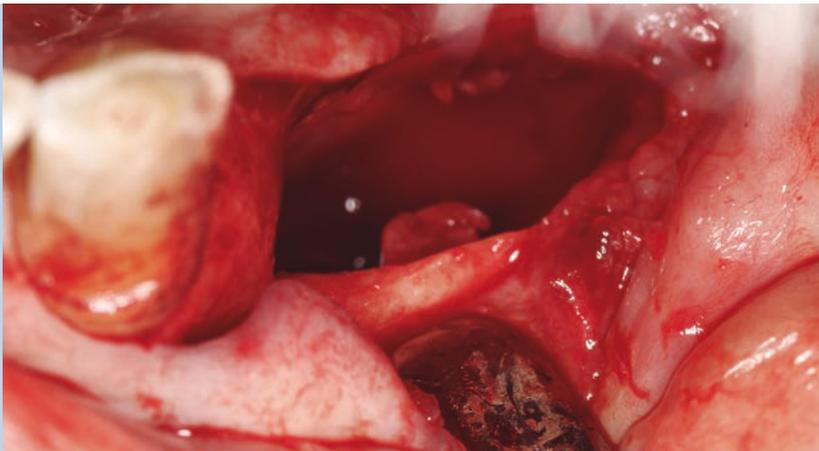


FIG. 5. Imagen intraoperatoria del defecto quirúrgico, donde podemos observar la zona a regenerar con la nueva aplicación de PRGF-Endoret.

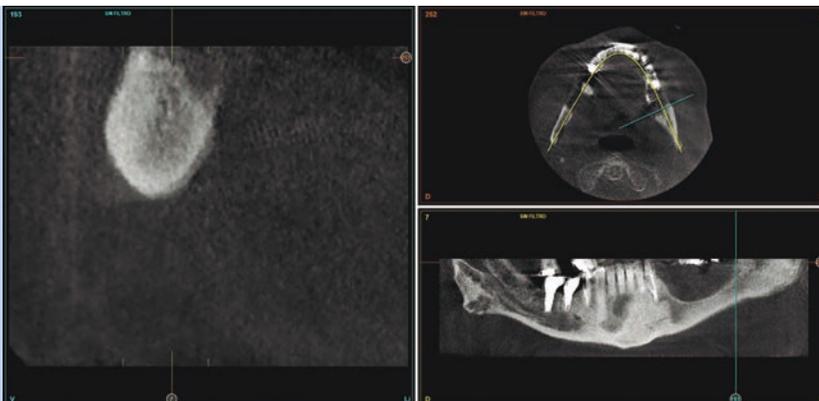


FIG. 6. Imagen del Cone-Beam 3 meses tras la regeneración. Podemos apreciar el volumen óseo logrado y la densidad en el corte seccional.

Casos de éxito |

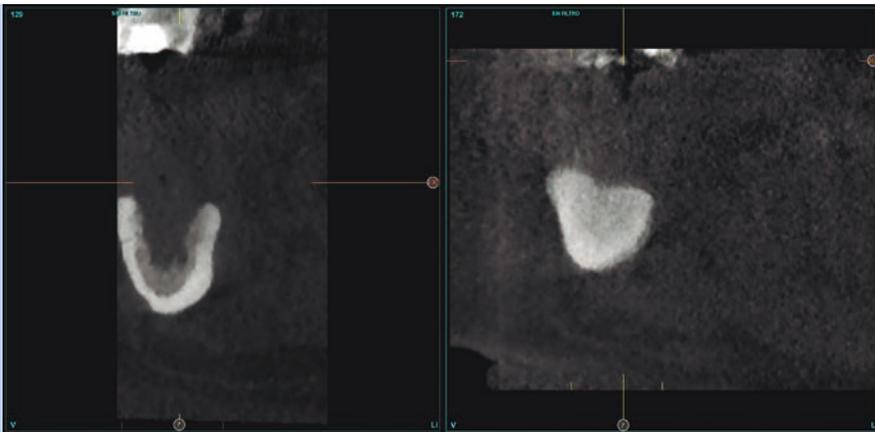


FIG. 7. Imagen inicial y final tras la regeneración del hueso mandibular.

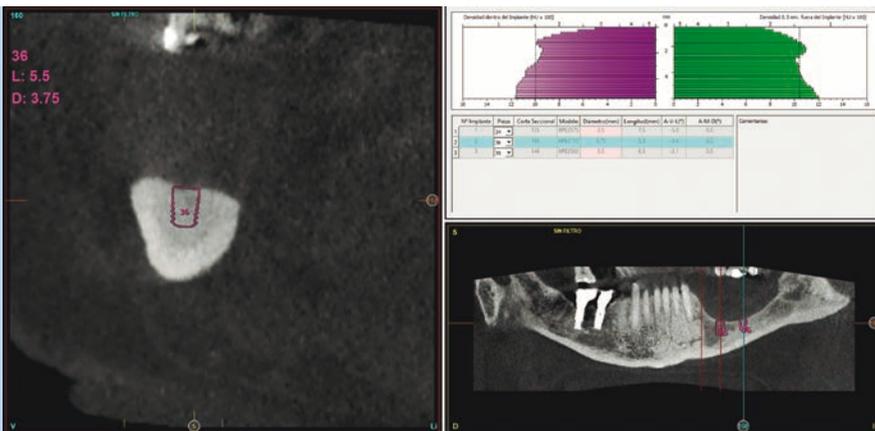


FIG. 8. Imagen de planificación de los implantes dentales en el tercer cuadrante tras la regeneración lograda con PRGF-Endoret.

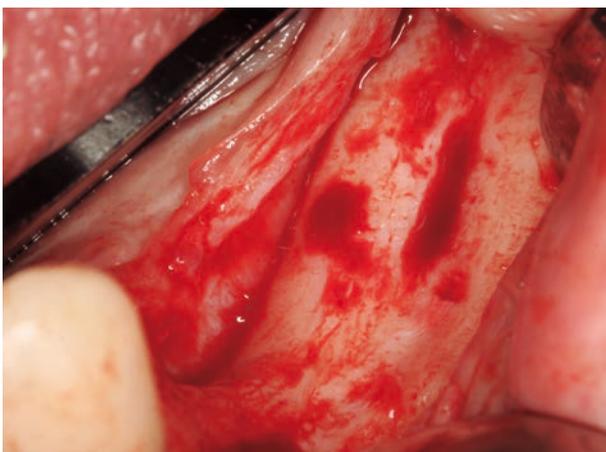


FIG. 9. Imagen clínica del hueso en la apertura del colgajo para la inserción de los implantes.

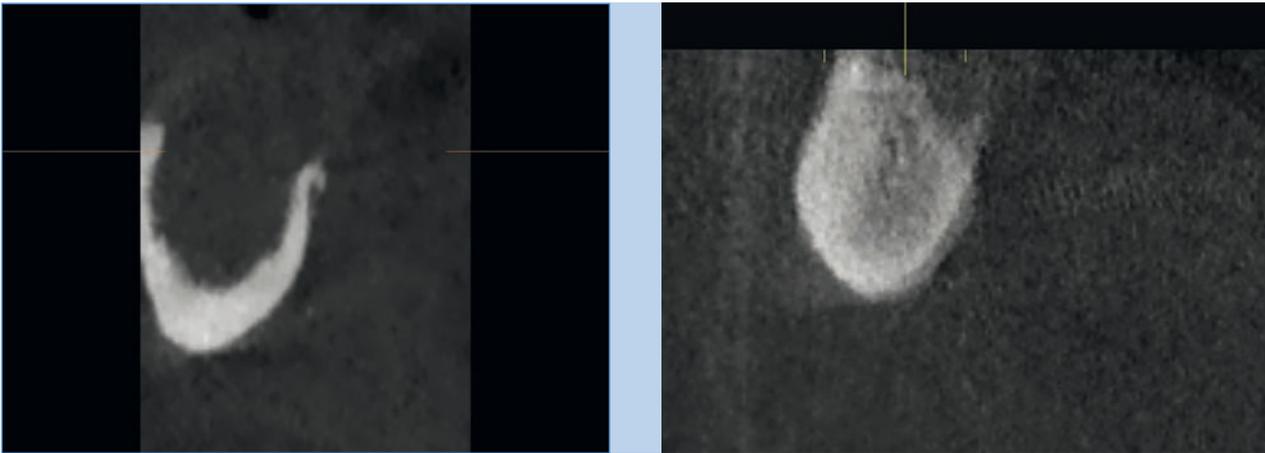
Dos de los implantes pueden ser utilizados para realizar carga inmediata, dejando el más distal para otra fase posterior, debido a que presenta un menor torque de inserción que los dos mesiales. Se realiza una prótesis de carga inmediata con barras articuladas, colocándose en las 24 horas posteriores a la cirugía de implantes (figs. 10 y 11).

Esta prótesis inicial nos permite la carga de los implantes de forma progresiva y nos da la oportunidad de ajustar la oclusión para la futura prótesis definitiva. Tres meses tras la inserción y carga inmediata de los implantes, procedemos a la fabricación de la prótesis definitiva englobando en esta ocasión el implante más distal. Toda la prótesis se realiza sobre transeptiliales (Multi-im), atornillada con la estructura generada por CAD-CAM y terminada en metal cerámica. Un año después, la estabilidad del hueso puede verse en la imagen radiográfica de control y podemos observar también las imágenes iniciales y finales con una comparativa clara de la evolución del caso (figs. 15 y 16).

Tres meses tras la inserción y carga inmediata de los implantes, procedemos a la fabricación de la prótesis definitiva englobando en esta ocasión el implante más distal. Toda la prótesis se realiza sobre transeptiliales (Multi-im), atornillada con la estructura generada por CAD-CAM y terminada en metal cerámica



**FIGS. 10 y 11.** Imágenes de la carga inmediata tras la cirugía de inserción de los implantes con la prótesis colocada 24 horas tras la cirugía. En el resto de dientes se han colocado carillas cerámicas que han restaurado los dientes con graves abfracciones y desgastes, así como obturaciones en múltiples puntos.



**FIGS. 12 y 13.** Imágenes clínicas del cone beam antes y después del tratamiento de regeneración con PRGF-Endoret.



**FIG. 14.** Radiografía con la prótesis finalizada. Podemos observar la estabilidad del hueso nuevo alrededor de los implantes tras un año de carga.

## Casos de éxito |



**FIGS. 15 Y 16.** Imágenes iniciales y finales del paciente donde podemos comparar el antes y después de la estética, la funcionalidad y la resolución de la necrosis que ponía en riesgo la integridad de la mandíbula.

## Discusión

El tratamiento de la necrosis de los maxilares mediante el empleo de PRGF-Endoret ha sido demostrado en publicaciones de nuestro grupo de trabajo<sup>20,21</sup>. Cuando la necrosis se encuentra ya instaurada, existen pocos tratamientos predecibles y eficaces para eliminar el fragmento afectado y posteriormente para lograr una regeneración del hueso afectado<sup>20,24-28</sup>. Para lograr la explicación al funcionamiento de este tipo de tratamiento Anitua et al.<sup>21</sup> investigaron el posible efecto del PRGF-Endoret en los fibroblastos gingivales y osteoblastos alveolares en cultivo, de forma *in*

*vitro*. En este estudio se pudo observar que el bifosfonato a estudiar (ácido zoledrónico) tenía un efecto citotóxico en los dos tipos de células estudiadas, generándose una menor proliferación celular y promoviéndose la inflamación. Cuando se añadía a este tipo de cultivo celular afectado por el bifosfonato, se pudo objetivar que se suprimían los efectos negativos anteriormente descritos. Esto puede ser la clave para que el tratamiento de este tipo de casos, como el descrito en este caso clínico, o tenga su explicación, al ejercer el PRGF-Endoret un papel citoprotector y mejorando el pronóstico de las células afectadas.

## Conclusión

Los efectos antiinflamatorios y promotores de la angiogénesis y regeneración tisular que produce el PRGF-Endoret en las zonas afectadas por la necrosis por bifosfonatos generan efectos positivos que se traducen en resolución de la necrosis una vez eliminado el fragmento implicado y regeneración de nuevo hueso sobre el área afectada.

Los efectos antiinflamatorios y promotores de la angiogénesis y regeneración tisular que produce el PRGF-Endoret en las zonas afectadas por la necrosis por bifosfonatos generan efectos positivos

## Bibliografía

1. **Bagán JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al.** Cancer chemotherapy induced avascular jaw osteonecrosis: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.* 2005 Feb;34(2):120-3.
2. **Bagán L, Jiménez Y, Leopoldo M, Murillo-Cortés J, Bagán J.** Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 Sep 1;22(5):e582-e585.
3. **Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, et al.** Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5998.
4. **Marx RE.** Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7.
5. **McGowan K, McGowan T, Ivanovski S.** Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis.* 2018 May;24(4):527-536.
6. **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 Mar-Apr;6(2):97-104.
7. **Romero-Ruiz MM, Romero-Serrano M, Serrano-González A, Serrera-Figallo MÁ, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D.** Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26(3):e314-e326.
8. **Pimolbutr K, Porter S, Fedele S.** Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *Biomed Res Int.* 2018 Apr 23;2018:8071579.
9. **Okuyama K, Hayashida S, Rokutanda S, Kawakita A, Soutome S, Sawada S, Yanamoto S, Kojima Y, Umeda M.** Surgical strategy for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) on maxilla: A multicenter retrospective study. *J Dent Sci.* 2021 Jul;16(3):885-890.
10. **Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, Rizzoli R, Saffar JL, Samson J.** 2009. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone* 45:843-852.
11. **Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L, Ionna F.** 2014. Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal experience and review of the literature. *Int J Dent* 2014:298945.
12. **Okada S, Kiyama T, Sato E, Tanaka Y, Oizumi T, Kuroishi T, Takahashi T, Sasaki K, Sugawara S, Endo Y.** 2013. Inhibition of phosphate transporters ameliorates the inflammatory and necrotic side effects of the nitrogen-containing bisphosphonate zoledronate in mice. *Tohoku J Exp Med* 231:145-158.
13. **Gavaldá C, Bagán JV.** Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(3):e260-e270.
14. **Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL.** Osteonecrosis of the jaws associated with the use of Bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 May;62(5):527-34.
15. **Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen AL, Lee P, Sedghizadeh PP, et al.** Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Dis.* 2012;18:625-32.
16. **Schioldt M, Reibel J, Oturai P, Kofod T.** Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117:204-13.
17. **Endo Y, Funayama H, Yamaguchi K, Monma Y, Yu Z, Deng X, Oizumi T, Shikama Y, Tanaka Y, Okada S, Kim S, Kiyama T, Bando K, Shima K, Suzuki H, Takahashi T.** [Basic Studies on the Mechanism, Prevention, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw Induced by Bisphosphonates]. *Yakugaku Zasshi.* 2020;140(1):63-79.
18. **Suárez P, Curtin C.** Surgical Treatment of Osteonecrosis of the Jaw: An Emerging Problem in the Era of Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020 May;78(5):682-683.
19. **Ceponis P, Keilman C, Guerry C, Freiberger JJ.** Hyperbaric oxygen therapy and osteonecrosis. *Oral Dis.* 2017 Mar;23(2):141-151.
20. **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 Dec;51(8):e272-4.
21. **Anitua E, Zalduendo M, Troya M, Orive G.** PRGF exerts a cytoprotective role in zoledronic acid-treated oral cells. *Clin Oral Invest.* 2016 Apr;20(3):513-21.
22. **Anitua E, Pelacho B, Prado R, Aguirre JJ, Sánchez M, Padilla S, Aranguren XL, Abizanda G, Collantes M, Hernández M, Pérez-Ruiz A, Peñuelas I, Orive G, Prosper F.** Infiltration of plasma rich in growth factors enhances in vivo angiogenesis and improves reperfusion and tissue remodeling after severe hind limb ischemia. *J Control Release.* 2015 Mar 28;202:31-9.
23. **Anitua E, Fernández-de-Retana S, Alkhrasat MH.** Platelet rich plasma in oral and maxillofacial surgery from the perspective of composition. *Platelets.* 2021 Feb 17;32(2):174-182.
24. **Pardiñas López S, Locca O, Khouly I.** Three-dimensional bone evaluation after surgical treatment with plasma rich in growth factors of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A report of 3 cases. *Bone Rep.* 2019 May 3;10:100208.
25. **Pardiñas López S, Locca O, Khouly I.** Three-dimensional bone evaluation after surgical treatment with plasma rich in growth factors of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A report of 3 cases. *Bone Rep.* 2019 May 3;10:100208.
26. **Gil IG, Ponte BM, Mateo ST, García JJ.** Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw With Plasma Rich in Growth Factors After Dental Implant Surgery: A Case Report. *J Oral Implantol.* 2019 Aug;45(4):289-296.
27. **Mozzati M, Arata V, Galesio G.** Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol.* 2012 Sep;48(9):817-21.
28. **Mozzati M, Galesio 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 May;48(5):469-74.