

revisión

Interés de la Ozonoterapia y del Plasma Rico en Factores de Crecimiento, en el tratamiento de la Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos. Actualización

Ramón Kutz Aramburu
Médico-Estomatólogo

Palabras clave

*Bifosfonatos,
Osteonecrosis
maxilar,
ozonoterapia,
plasma rico en
plaquetas.*

Resumen

La Osteonecrosis maxilar relacionada con bifosfonatos (ONMRB) en pacientes que han recibido un tratamiento invasivo odontológico, es un tema de actualidad y preocupación, entre muchos otros, en el mundo odontológico. Se refiere a la formación de un área de hueso expuesto, de evolución tórpida, que queda así al no poder curar la zona afectada después de un procedimiento invasivo odontológico, como es una extracción dentaria, cirugía de implantes, etc..., en pacientes que han recibido previamente o reciben simultáneamente tratamientos con bifosfonatos, por vía oral o endovenosa. Los bifosfonatos son análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos. Se utilizan, entre otras indicaciones, para la prevención y tratamiento de la osteoporosis y de lesiones óseas que acompañan a las metástasis de algunos carcinomas. Producen inhibición osteoclástica, disminución del recambio óseo en zonas altamente calcificadas, y una disminución de la vascularización. Todo ello propicia que el hueso al cicatrizar, no pueda hacerlo. Las primeras publicaciones al respecto se produjeron en los años 2003 y 2004. En las lesiones ya consumadas, y dependiendo del estado evolutivo y de los síntomas, se ha propuesto como tratamiento la suspensión del bifosfonato si es posible, los enjuagues con colutorios de clorhexidina a distintas concentraciones, el uso de antibióticos orales, antiinflamatorios, técnicas quirúrgicas, y algunos autores recomiendan el uso del ozono y de plasma rico en factores de crecimiento. Persiste la dificultad y diversidad terapéutica sin que de momento haya un protocolo de tratamiento adecuado universalmente aceptado, por lo que es necesario proseguir en el esfuerzo de buscar una solución eficaz al problema. Hemos utilizado para la revisión las bases de datos de Pub Med y la Biblioteca Mundial de Ozonoterapia de ISCO 3.

..

Keywords

Biphosphonate
maxillary osteonecrosis
ozone,
plasma rich in growth
factors

Abstract

Maxillary biphosphonate related osteonecrosis (MBRON) linked to invasive procedures in Dentistry, is a subject of worry and has become topical, among many others, in the world of Dentistry. It refers to the development of an exposed bone area, of torpid evolution, that remains like that because the affected zone can't heal after an invasive dental procedure has been done, like a tooth extraction, an implant surgery and so on, in patients who have received previously or are receiving a bisphosphonate treatment, given orally or intravenously. Biphosphonates are stable analogs of organic pyrophosphates. They are used, among other indications, for the prevention and treatment of osteoporosis, and the bone lesions which accompany the metastasis of certain carcinomas. They produce an osteoclastic inhibition, a drop in the bone turnover in highly calcified zones, and a drop also in local blood flow. This altogether favours that the bone, when healing, can't do it. The first papers about this subject were done in the years 2003-04. In advanced cases and depending of the stage of evolution and the symptoms, it has been proposed as treatment options, to suspend bisphosphonate if possible, oral chlorhexidine rinses at different concentrations, oral antibiotics, antiinflammatory drugs, surgical techniques, and some authors recommend the use of ozone and plasma rich in growth factors. The difficulty persists and the treatment diversity, and for the moment an adequate treatment protocol universally accepted does not exist, therefore it is necessary to go on with the effort of finding an effective solution for this problem. We have used for this review the data bases from PubMed and the World Ozone Library from ISCO3.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Kutz, Ramón. (2016). Interés de la Ozonoterapia y del Plasma Rico en Factores de Crecimiento, en el tratamiento de la Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 6, nº 1, pp 131-139

Introducción:

La Osteonecrosis maxilar relacionada con bifosfonatos (ONMRB) en pacientes que han recibido un tratamiento invasivo odontológico, es un tema de actualidad y preocupación, entre muchos otros, en el mundo odontológico. Se refiere a la formación de un área de hueso expuesto, de evolución tórpida, que queda así al no poder curar la zona afectada después de un procedimiento invasivo odontológico, como es una extracción dentaria, cirugía de implantes, etc..., en pacientes que han recibido previamente o reciben simultáneamente tratamientos con bifosfonatos, por vía oral o endovenosa. Los bifosfonatos son análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos. Se utilizan, entre otras indicaciones, para la prevención y tratamiento de la osteoporosis y de lesiones óseas que acompañan a las metástasis de algunos carcinomas. Producen disminución del recambio óseo en zonas altamente calcificadas principalmente mediante la inhibición de los osteoclastos, inhibiendo la resorción, y producen con el paso del tiempo una disminución de la vascularización. Todo ello propicia que el hueso al cicatrizar no pueda hacerlo. Las primeras publicaciones al respecto se produjeron en los años 2003 y 2004. Persiste la dificultad y diversidad terapéutica sin que de momento haya un protocolo de tratamiento adecuado universalmente aceptado, por lo que es necesario proseguir en el esfuerzo de buscar una solución eficaz al problema.

Material y métodos:

Hemos utilizado para la revisión las bases de datos de Pub Med y de la Biblioteca Mundial de Ozonoterapia de ISCO 3. La estrategia de búsqueda ha sido el asociar Odontología y ozonoterapia (122 en Pub Med, 27 en ISCO3) y Odontología y plasma rico en factores de crecimiento (45 en PubMed, 1 en ISCO3). Hemos filtrado aquellos que eran más relevantes en relación a ONMRB, usando como criterio de selección los términos osteonecrosis maxilar y bifosfonatos.

Resultados:

Teniendo en cuenta las recomendaciones de la SECOM en 2008 (Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial), recogidas por Junquera (1)

La historia clínica debe recoger la utilización de alguno de estos fármacos, precisando el tipo de fármaco, la dosis y duración del tratamiento recibido, la enfermedad por la que fue prescrito, la vía de administración oral o endovenosa, y otras circunstancias del paciente. Esta información es el punto de partida de todas las medidas de diagnóstico y profilaxis de la osteonecrosis de los maxilares en relación con el empleo de bifosfonatos (OMRB)

a) Tipo de fármaco: La potencia es diferente en los distintos fármacos utilizados, a mayor potencia, mayor frecuencia de aparición de la ONMRB.

b) Dosis y duración del tratamiento recibido: A mayor dosis y duración, mayor riesgo.

c) Los pacientes con Mieloma Múltiple y los de cáncer de mama son los que tienen mayor riesgo

d) La vía de administración puede ser oral y endovenosa, siendo esta última la que se asocia a mayor riesgo de padecer esta enfermedad.

e) Además: Aumentan también el riesgo:

-La duración del tratamiento con bifosfonatos orales de más de tres años, que en el caso de la vía endovenosa puede ser inferior a un año.

-El tratamiento concomitante con corticoesteroides.

-La presencia de patología previa inflamatoria dental o periodontal.

-La persistencia de los efectos sobre el hueso puede llegar a los 10 años en los bifosfonatos endovenosos, después de suspender el tratamiento.

En 2009 Sosa Henriquez et al (2), elaboran el documento de consenso de la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Osea y del Metabolismo Mineral) con otras sociedades científicas relevantes , sobre la Osteonecrosis de los maxilares, en los pacientes que reciben bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis.

En este documento de consenso:

Uno de los aspectos importantes de entrada, es la definición del problema. Los criterios propuestos, en base a las recomendaciones de un panel de expertos encabezados por Bagán(3), para los pacientes neoplásicos tratados con bifosfonatos intravenosos, son:

1. Paciente que recibió o está recibiendo tratamiento con bifosfonatos intravenosos.
2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular. También puede existir casos sin exposición ósea, con dolor o fístulas, que deben ser considerados como candidatos para realizar un estudio más detallado.
3. El hueso expuesto presenta un aspecto necrótico.
4. La lesión se presenta de forma espontánea o, más frecuentemente, tras un antecedente de cirugía dento-alveolar (especialmente exodoncias).
5. Ausencia de cicatrización durante un periodo de al menos , 6 semanas.

Otro aspecto es la etiopatogenia:

La etiopatogenia de la ONM se desconoce, aunque se mencionan factores relacionados.

La clínica de la ONMRB en 2007 en base a la AAOMS (Academia Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales), se describe en tres estadios(4):

- Estadio I: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección.
- Estadio II: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor y signos evidentes de infección.
- Estadio III: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes signos: Fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior.

Vescovi en 2010 (5) indica que se incluyen como pacientes los que no han sido expuestos a terapia radioactiva en la región craneofacial, que el hueso expuesto no cura en un periodo de ocho semanas, y que el riesgo bajo de osteonecrosis maxilar está en conexión con el tratamiento oral de bifosfonatos usado para tratar la osteopenia, la osteoporosis y la Enfermedad de Paget, mientras que el riesgo alto se asocia a la administración intravenosa en el tratamiento del Mieloma multiple y las metástasis óseas.

En cuanto al procedimiento odontológico desencadenante:

Procedimientos quirúrgicos intraorales: Extracciones, implantes dentales, etc

Kaptan (6) describe dos casos asociado a un tratamiento endodóntico.

Tratamiento de la lesión:

En las lesiones ya consumadas, y dependiendo del estado evolutivo y la sintomatología, se ha propuesto como tratamiento la suspensión del bifosfonato si es posible, los enjuagues con colutorios de clorhexidina a distintas concentraciones, el uso de antibióticos orales, antiinflamatorios, técnicas quirúrgicas, y algunos autores recomiendan el uso del ozono y de distintas modalidades de plasma rico en factores de crecimiento.

Se siguen protocolos validados por sociedades científicas, como el propuesto por la SECOM: Junquera , en las recomendaciones de la SECOM (1), expone protocolos en función del estadio evolutivo:

“ Estadío 3: exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor, signos de infección y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación (tal como fracturas).

1.Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobifosfonato por parte del especialista que lo prescribió.

2.Administrar antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina según la pauta recogida en el estadio 2.

3.Bajo anestesia local, si fuera posible, eliminar el secuestro óseo incluyendo, si precisara, la exodoncia de los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,12% y cierre del defecto con material reabsorbible.”

En los puntos 3 y 4 de la secuencia del tratamiento, se incluyen controles evolutivos a los 15 días y al mes, siendo la evolución desfavorable tratada con nuevos medios quirúrgicos, siempre lo más conservadores que se pueda.

Efecto del ozono y sus posibles aplicaciones en Odontología, que pueden ser de interés en la ONMRB: Ejemplos de publicaciones al respecto

Kaptan (6) y cols. defienden la eficacia bactericida del ozono en endodoncia.

Noites (7) y cols. proponen la acción sinérgica del ozono con la clorhexidina en tratamientos de endodoncia.

Ozdemir (8) y cols. expone cómo el ozono mejora el resultado de injertos de hueso autólogo en ratas.

Kazancioglu (9) y cols., explican que la ozonoterapia tiene un efecto positivo en el manejo del dolor, inflamación y trismo asociado a la extracción quirúrgica de terceros molares mandibulares impactados.

Mc Kenna (10) y cols., en un ensayo clínico a doble ciego, estudia el efecto del ozono subgingival sobre la mucositis periimplantaria, concluyendo que el ozono tiene un gran potencial en el manejo de la mucositis periimplantaria.

El tratamiento con ozono en la osteonecrosis ha sido defendido por distintos autores, como:

Kaptan (11), en los casos posteriores a endodoncia.

Agrillo (12) tiene como objetivo demostrar cómo se vuelve posible el realizar una extracción dental en un paciente con osteonecrosis maxilar relacionada con bifosfonatos o en aquellos que simplemente recibieron análogos de pirofosfatos, cuando un tratamiento adecuado con ozono ha sido realizado.

El tratamiento de plasma rico en plaquetas (PRP) en Odontología: A pesar de que existe cada vez más un convencimiento generalizado de la utilidad de la técnica, algunos autores como Ramos-Torrecillas (13) et al hacen una revisión de la utilidad clínica de los factores de crecimiento y del plasma rico en plaquetas en la regeneración tisular, y recomiendan más investigación para establecer el papel exacto del PRP en el tratamiento de regeneración tisular y el conseguir un protocolo estandarizado para su preparación y utilización.

En este sentido en 2014, Dohan (14), con la colaboración entre otros de la investigadora española Isabel Andía, inciden en los problemas derivados de la clasificación de los concentrados de plaquetas, y de la implicación que esto tiene clínicamente y a nivel investigador.

El tratamiento con plasma rico en factores de crecimiento y la ONMRB: Ejemplos de la utilidad de la técnica:

Marx (14) en 2009 propone el uso del PRP en la ONMRB cuando hay que hacer un injerto óseo en estos pacientes.

Coviello (15) y cols en 2012 concluyen que el PRP mejora la cicatrización de heridas de ONMRB en pacientes con mieloma múltiple y bifosfonatos intravenosos.

Scoletta (16) y cols. en 2013 detallaron un protocolo quirúrgico como opción posible para extraer dientes en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos, reduciéndose a un 2,27% el que ocurriese la ONM, en 220 extracciones. La mandíbula tuvo mayor riesgo que el maxilar, no habiendo diferencias significativas en otras variables estudiadas como la edad sexo, duración del tratamiento con bifosfonatos, tratamiento concomitante con corticoides, tiempo medio de intervención quirúrgica y otras enfermedades subyacentes de los pacientes.

No hemos encontrado publicaciones específicas de la utilización conjunta del ozono y el plasma rico en factores de crecimiento en la ONMRB.

En cuanto a la utilización simultánea de ozono y plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)

Valacchi (17) defiende la ozonización del plasma rico en plaquetas heparinizado, y no la quelación con ión calcio del plasma citratado, para la liberación de los componentes plaquetarios de efecto terapéutico.

Schwartz(18) y cols. defienden “la potenciación del mecanismo de cicatrización inducido por concentraciones supra-fisiológicas de plaquetas autólogas en el tejido dañado” y que “el ozono promueve la agregación plaquetaria y la liberación de factores con propiedades mitogénicas y quimiotácticas”.

Anitua (19)concluye que el ozono puede alterar el potencial biológico y los resultados terapéuticos del PRGF, en función de la dosis y de la forma en que se combinan, siendo más desfavorable el método de flujo continuo que el de mezcla en jeringa de volúmenes constantes. Hay que recordar que este autor realiza la anticoagulación con citrato sódico, a diferencia de los anteriormente citados.

Conclusión:

El ozono y el PRP o el PRGF parecen tener cada vez más un potencial atractivo para el tratamiento coadyuvante de la ONMRB, aunque hace falta más investigación y el establecimiento de protocolos de actuación para estas terapias al respecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Junquera L.M. , Martin-Granizo R.: Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad española de Cirugía oral y maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2008; 30,3: 145-156.
2. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Jódar Gimeno E, Junquera Gutiérrez L, del Pino Montes J, Vicente Barrero M: Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009 1; 1,:41-51.
3. Bagán JV, Diz-Dios P, Gallego L, Infante-Cossío P, Jiménez Y, Junquera LM et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13:161-7.
4. American Association of Oral and Maxillofacial surgeons. Advisory Task force on Biphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws, American Association of Oral and Maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral maxillofac surg* 2007; 65:369-76.
5. Vescovi P, Nammour S. Biphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol.* Apr; 59(4):181-203
6. Kaptan F, Güven EP, Topcuoglu N, Yacizi M, Kúlekçy G. In vitro assessment of the recurrent doses of topical gaseous ozone in the removal of *Enterococcus faecalis* biofilms in root canals. *Niger J Clin Pract.* 2014 Sep-Oct; 17(5): 573-8.
7. Noites R, Pina-Vaz C, Rocha R, Carvalho MF, Gonçalves A, Piona-Vaz I. Synergistical antimicrobial action of chlorhexidine and ozone in endodontic treatment.
8. Ozdemir H, Toker H, Balci H, Ozer H. Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats. *J Periodontal Res* 2013 Dec; 48(6):722-6.
9. Kazancioglu HO, Kurklu E, Erzinganli S. Effects of ozonotherapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: *Int J Oral maxillofac Surg.* 2014 may, 43(5): 644-8.
10. Mc Kenna DF, Borzabadi-Farahni A, Lynch E. The effect of subgingival ozone and/or hydrogen peroxide on the development of peri-implant mucositis: a double blind randomizes controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013 Nov-dec;28(6):1483-9.
11. Kaptan F, Kazandag MK, Iseri U. Treatment of biphosphonate related osteonecrosis following root canal therapy at the 1-year follow-up: report of two cases: *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:4777-82.
12. Agrillo A, Sassano P, Rinna C, Priore P, Iannetti G: Ozone therapy in extractive surgery on patients treated with biphosphonates. *J Craniofac Surg.* 2007 Sep; 18 (5): 1068-70.413.
13. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: curret consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, Ligaments and tendons Journal* 2014; 4 (1): 3-9.
14. Marx RE. Reconstruction of defects caused by biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral maxillofac surg.* 2009 may; 67(5 suppl):107-19.

15. Coviello V, Peluso F, Dehkhargani SZ, Verdugo F, Raffaelli L, Manicone PF, D'Addona A. Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012 Jan-Mar; 26(1):151-5
16. Scoletta M, Arata V, Arduino PG, Lerda E, Chiecchio A, Gallesio G, Scully C, Mozzati M. Tooth extraction in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg* 2013 Jun; 71(6):994-9.
17. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets. *Mediators Inflamm.* 1999; 8(4-5): 205-9.
18. Schwartz A, Martínez-Sánchez G, Re L. Factores de crecimiento derivados de plaquetas y sus aplicaciones en medicina regenerativa. Potencialidades del uso del ozono como activador. *Revista Española de Ozonoterapia* 2011; vol. 1, nº1. Pp.54-73
19. Anitua E, Zalduendo MM, Troya M, Orive G. Ozone dosing alters the biological potential and therapeutic outcomes of plasma rich in growth factors. *J Periodontal Res.* 2015 Apr;50(2):240-7.