USO DE FIBRINA RICA EN PLAQUETAS (PRF) COMO TRATAMIENTO PREVENTIVO DE OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A MEDICAMENTOS

CONSUELO FRANCISCA MARTÍNEZ MALDONADO

Tesis presentada a la Facultad de odontología de la Universidad Finis Terrae para optar al título de Cirujano dentista

Docente guía: Dra Sandra Moncada

Santiago Chile, 2025

Agradecimientos Consuelo Martínez

Quiero agradecer primero a mi capacidad de perseverar, a nunca rendirme por más cansada que estuviese y siempre ir más allá de todo, seguir en un constante aprendizaje y que a pesar de lo difícil que fue llegar hasta acá, es importante recordar que a veces no es importante que tan rápido lo logre, sino el camino que tome para llegar a él.

Agradecer a mis padres, Paulina y Rodrigo, quienes desde el minuto uno en el que decidí estudiar esta carrera que tanto me apasiona estuvieron apoyándome en todos los aspectos que pueden existir, siendo pilares fundamentales en mi crecimiento como profesional y como persona.

Agradecer a Daniel, mi pareja, que ha estado conmigo incondicionalmente desde el minuto en el que empecé a atender pacientes y me ha visto crecer profesionalmente, estar ahí cuando he estado a punto de rendirme y darme fuerzas para seguir. Quien ha estado para mi cuando más perdida me he sentido.

Agradecer a mis dos pequeños gatos, Peque y Rocky, quienes me han acompañado durante estos últimos meses, quienes han sido mis acompañantes en mis largas horas de estudio, los que se quedan cerca mío cuando más lo he necesitado y quienes me han enseñado otra forma de amar.

Agradecer a mi amiga y compañera Nadia, a quien recién tuve la oportunidad de conocer este año, y me ha enseñado lo lindo de una amistad real y sincera, con la que en este último tiempo ha sido mi pilar fundamental.

Agradecer por último a los docentes que hicieron de mi carrera mucho más amena, quienes me entregaron además de conocimientos, la confianza que tanto me costó construir, quienes jamás dudaron de mí y siempre me vieron capaz de todo, apoyándome y guiándome en todo este proceso desde preclínico hasta la clínica, como la Dra Auad, Dra Conde y por último al Dr Herrera, quien fue uno de los docentes que más confió en mí y en mis capacidades, quien siempre me enseñaba un poco más, quien iba un poco más allá y me demostró la calidad de persona y profesional que soy y seré, que siempre puedo más de lo que yo creo y quitó ese miedo que tenia de equivocarme, además de enseñarme todo lo que estuviera a su alcance en el área de la cirugía, lo que terminó siendo el área que más me apasiona y más completa me siento, a pesar de seguir en constante aprendizaje y siempre querer aprender, leer y hacer un poco más.

Gracias totales a quienes fueron parte de todo este proceso, a los que estuvieron, a los que están y los que estarán.

Índice

1. Introducción 4
2. Marco teórico 5
3. Objetivos 14
4. Metodología 15
5. Resultados 15
6. Discusión 18
7. Conclusión 20
8. Bibliografía 20

1. Introducción

Los bifosfonatos son un grupo de fármacos utilizados principalmente en pacientes que presentan enfermedades metabólicas óseas, como osteoporosis, hipercalcemia maligna, Enfermedad de Paget y neoplasias malignas con metástasis ósea. Su eficacia se relaciona directamente con la capacidad de inhibir la reabsorción ósea. (1)

El mecanismo de acción de estos medicamentos cómo antirresortivos (bifosfonatos) y antiangiogénicos son la alteración de la remodelación ósea, fijándose al hueso especialmente a zonas donde hay una constante remodelación ósea, inhibiendo la actividad osteoclástica produciendo finalmente su apoptosis y con ello aumentando la densidad ósea evitando la angiogénesis, ya que al suprimir esta remodelación ósea se disminuyen los estímulos para la creación de nuevos vasos sanguíneos. (2)

Los efectos adversos asociado a este tipo de terapia pueden ser gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal), musculoesqueléticos, oculares, renales, entre otros. Uno de los efectos adversos más graves de los bifosfonatos y del que se hablará en esta investigación es la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ONM). (3)

La ONM se caracteriza por un área de hueso expuesta en la región maxilofacial donde esta no sana por más de 8 semanas, esto es en pacientes con terapia farmacológica sin antecedentes de radioterapia en los maxilares. (2)

La inhibición de la angiogénesis es un factor de suma relevancia en la ONM, ya que sin esta nueva red de vasos sanguíneos se obtiene una deficiencia de oxígeno y nutrientes en la zona, junto con acumulación de desechos y una disfunción inmune en la zona ya que no existirán vías para que las células de respuesta inmune lleguen a la zona requerida en casos de infecciones o alteraciones. (4)

El PRF es utilizado en diversos campos de la medicina, odontología, cirugías reconstructivas, etc. Esto es debido a sus altas concentraciones de factores de crecimiento, siendo estos autólogos, evitando un rechazo por parte del paciente. La malla de fibrina que se encuentra en el PRF puede combatir infecciones en heridas no cicatrizadas, esto debido a la presencia de leucocitos en ella, generando buenos resultados clínicos. (5)

El uso de PRF en el área de la odontología ya ha sido estudiado con anterioridad, teniendo una gran proyección en diferentes áreas, como lo es la periodoncia, implantología, teniendo una reciente aplicación en el área estética. El PRF tiene excelentes propiedades cicatrizantes, entre otras que mencionaremos en este artículo, además de ser una técnica sencilla, económica y rápida (6). Por lo que objetivo de este estudio es determinar el uso de este concentrado (PRF) como tratamiento para la prevención de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, ya que el tratamiento de esta suele ser multidisciplinario donde en casos donde hay un área de hueso más afectado se requiere una reconstrucción de este, es por esto que al poder investigar sobre las propiedades del PRF y cómo podría actuar en pacientes que estén usando medicamentos antirresortivos, podríamos evitar la generación de

este hueso necrótico junto a su exposición, y con esto generar una buena cicatrización de la región maxilofacial en pacientes que tengan riesgo de generar esta patología. (6)

2. Marco teórico

2.1 Bifosfonatos

Los bifosfonatos son medicamentos utilizados principalmente en pacientes que presentan enfermedades metabólicas óseas como osteoporosis, hipercalcemia maligna, Enfermedad de Paget y neoplasias malignas con metástasis ósea. (7)

Viendo estos fármacos según el punto de vista farmacológico, estos tienen una absorción intestinal del 1-5 % de la dosis, lo cual es baja, sin embargo, estos medicamentos tienen una alta y selectiva captación y retención del nivel óseo. La excreción de estos fármacos es principalmente renal, dentro de un 80%, y el 20% restante es captado por el hueso. Su vida media es de 1 hora, sin embargo, su efecto es acumulativo, permaneciendo en el hueso por años. (8)

Estos fármacos inhiben la reabsorción ósea y contienen dos grupos fosfonados, los cuales están unidos a un átomo de carbón en una estructura P-C-P. El mecanismo de acción de estos inicialmente se asociaba a los efectos fisicoquímicos sobre los cristales de hidroxiapatita, sin embargo, la evidencia actual ha dado a conocer los efectos importantes que tienen estos fármacos a nivel celular. (8)

La introducción de estos medicamentos fue inicialmente por la capacidad de estos de inhibir la cristalización de las sales de calcio, reblandeciendo aguas. Luego, se describió un polifosfato natural – pirofosfato inorgánico (presente en suero y en orina) era capaz de ligar el calcio, pudiendo formar nuevos cristales y con ello prevenir la calcificación. Después de años, Fleisch y Neuman en 1961 postularon que el pirofosfato podría ser el agente que se encargaba de la prevención de la calcificación de tejidos duros en condiciones normales, y además regular la mineralización ósea. Los pirofosfatos de los que hablaban Fleish y Neuman eran hidrolizados por una enzima a nivel intestinal, la Fosfatasa, lo que hacía que estos fueran inactivos cuando se administraban vía oral, viéndose obligados a que se administraran vía intravenosa. (8)

Luego en avances de investigaciones se confirmó que los bifosfonatos eran activos vía oral, teniendo una gran afinidad por el tejido óseo, donde incluso eran capaces de inhibir la disolución de cristales de hidroxiapatita y prevenir las calcificaciones patológicas. (8)

Una vez se administran los bifosfonatos vía oral, pasan por la sangre y esta los aclara, luego son absorbidos por las superficies minerales óseas, en donde pueden permanecer hasta que sean liberados y captados por los osteoclastos. En la zona donde ocurre esta liberación es altamente concentrada de bifosfonatos, donde estas zonas sufren el efecto ácido localizado entre el osteoclasto y el hueso. Una vez captado el bifosfonato por pinocitosis y/o fagocitosis se localiza en vacuolas presentes dentro de la célula, u otros componentes de ella como el citoplasma, mitocondrias y núcleo. Esta internalización de los bifosfonatos es responsable de la diferenciación, reclutamiento y capacidad resortiva de los osteoclastos. (8)

Su mecanismo de acción principal se basa en la regulación del metabolismo óseo mediante la fijación de estos al hueso, permitiendo que se mantengan durante mucho tiempo en él, ejerciendo su efecto antirresortivo. (8)

Estos medicamentos tienen dos vías principales de administración, vía oral y vía endovenosa. Mediante vía oral se administran generalmente 1 vez a la semana o 1 vez al mes, por esta vía ocurre una menor biodisponibilidad del medicamento junto a efectos adversos principalmente gastrointestinales, por lo que su uso es relativamente escaso. (7)
Algunos bifosfonatos que se administran mediante vía oral son Alendronato (Fosamax), Risedronato (Actonel), Ibandronato (Boniva). (Este medicamento también viene en presentación intravenosa) Etidronato (Osteum). (7)

Mediante vía endovenosa se suelen administrar cada 3-6 meses (1). Algunos de estos medicamentos que se administran por esta vía son el Pamidronato (Aredia), Ácido Zoledrónico (Reclast, Zometa). (7)

Existe una similitud en el efecto antirresortivo en todos estos fármacos, se han obtenido diferentes compuestos de bifosfonatos para el tratamiento de las diferentes enfermedades, lo que ha influido en los ensayos clínicos y la vía de administración de estos. Basta con señalar como el Pamidronato intravenoso es útil en las hipercalcemias tumorales, mientras que el Alendronato y el Etidronato están más indicados en el tratamiento de la osteoporosis. (3)

El efecto antiresortivos de los bifosfonatos, principalmente en la osteoporosis ocasiona un incremento de la masa ósea, disminuyendo fracturas. Ocurre una disminución en la frecuencia de activación de las unidades de remodelado óseo y se potencia la mineralización de osteonas. (3)

Uno de los efectos adversos más graves de los bifosfonatos y del que hablaremos en este artículo es la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ONM), siendo estos los bifosfonatos. Otros efectos adversos pueden ser gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal, úlceras esofágicas), musculoesqueléticos (dolor severo óseo, muscular y articular), oculares (conjuntivitis, uveítis, epiescleritis), renales, entre otros. (3)

2.2 Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos

La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos corresponde a un área de hueso necrótico expuesto, donde esta puede ser explorado mediante una fístula, todo esto ubicado en la región maxilofacial. Esta lesión permanece mínimo 8 semanas y para ser caracterizada como ONM el paciente no debe estar con terapias complementarias, como lo es la radioterapia. (9)

Los medicamentos que están asociados a esta enfermedad son fármacos antirresortivos o agentes que modifican el metabolismo óseo, donde estos están indicados en pacientes que tienen un alto índice de reabsorción ósea, como lo es en enfermedades metabólicas óseas como la osteoporosis, hipercalcemia maligna, metástasis óseas de tumores o mieloma múltiple (9). Los fármacos que suelen ser los más usados para estas enfermedades son el Alendronato (VO), Risedronato (VO), Ibandronato (VO), Ácido Zoledrónico (EV). Otro grupo

de medicamentos para esta enfermedad es el Denosumab (EV), que corresponde al grupo de los anticuerpos monoclonales, que va a inhibir la formación y función de los osteoclastos, evitando la reabsorción ósea y con ello ayudando al fortalecimiento óseo, sin embargo, el Denosumab como anticuerpo monoclonal actúa como un inhibidor del ligando RANK (RANKL), bloqueando su interacción con el receptor RANK en la superficie de los osteoclastos y sus precursores, lo que reduce drásticamente la formación, función y supervivencia de estas células encargadas de la degradación ósea, disminuyendo así la resorción ósea y aumentando en cantidad y densidad del hueso (10)

Para realizar el diagnóstico de ONM se realiza una identificación clínica de una o varias áreas con hueso expuesto de aspecto necrótico en la región de los maxilares. El diagnóstico diferencial incluye la enfermedad periodontal, sinusitis, osteomielitis, tumores óseos primarios o metástasis y osteonecrosis por radiación (osteoradionecrosis). Ya realizado el diagnóstico de la ONM se determina el estadio de acuerdo con la severidad de la patología. (Tabla 1) (9)

Tabla 1. Clasificación de estadios clínicos de la osteonecrosis de los maxilares según sus distintas características. (9)

Estadio	*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* 2014	*International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw* 2015
0	Paciente sin evidencia clínica de hueso necrótico, que presenta síntomas no específicos o hallazgos radiográficos que no permiten confirmar diagnóstico	–
1	Definido como la exposición y necrosis del hueso o la presencia de una fístula comunicada hacia el hueso en pacientes asintomáticos y que no tienen signos evidentes de infección	Asintomático, hueso expuesto en mandíbula o maxilar, con tejido blando adyacente o regional sin evidencia de inflamación ni de signos de infección secundaria
2	Presencia de hueso necrótico expuesto o de una fístula comunicada al hueso, en pacientes con síntomas y signos evidentes de infección	Dolor, hueso expuesto en mandíbula o maxilar, con tejido blando adyacente o regional inflamado o con signos de infección secundaria
3	Presencia de hueso necrótico expuesto o fístula comunicada al hueso, en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes elementos: exposición de hueso necrótico más allá de la región del hueso alveolar (por ejemplo: el borde inferior o rama mandibular o seno maxilar), fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oroantral u oronasal y/o osteolísis extendiéndose al borde mandibular inferior o al piso del seno maxilar	Dolor, hueso expuesto en mandíbula o maxilar, con tejido blando adyacente o regional inflamado o con signos de infección secundaria, presencia de fístula extraoral u oroantral o evidencia radiográfica de osteolísis extendiéndose al borde inferior de la mandíbula o al piso del seno maxilar

Alrededor del 30% de los pacientes que presenta ONM no presenta sintomatología y solo se realiza el diagnóstico al examen intraoral por la presencia de este hueso expuesto. Cuando hay sintomatología, generalmente es asociada al compromiso inflamatorio y/o infeccioso presente en tejidos circundantes al área necrótica como tejidos blandos. (9)

El diagnóstico se realiza mediante hallazgos clínicos y radiográficos, (Tabla 2 y 3) (9)

Tabla 2 Principales hallazgos clínicos encontrados en la osteonecrosis de los maxilares

Hallazgos clínicos
Odontalgia no explicada por causa odontogénica
Dolor sordo que puede irradiarse a la región de la articulación temporomandibular
Dolor sinusal asociado o no a inflamación y/o engrosamiento de la mucosa del piso sinusal
Alteración de la función neurosensorial
Movilidad dentaria no asociada a enfermedad periodontal crónica; y/o fístula periapical o periodontal no asociada a necrosis pulpar por caries, trauma o restauraciones

Tabla 3 Hallazgos radiográficos encontrados en la osteonecrosis de los maxilares

Hallazgos radiográficos
Pérdida de hueso alveolar o reabsorción no atribuible a enfermedad periodontal crónica
Cambios en el trabeculado óseo y la no formación de hueso nuevo en alvéolos post extracción
Regiones de osteoesclerosis que incluyan el hueso alveolar o que rodeen el hueso basilar y/o engrosamiento o disminución del ligamento periodontal apical o de la lámina dura

2.3 P-PRF y L-PRF

Dentro del último tiempo se ha evidenciado un rol clave en la regeneración tisular la función plaquetaria, teniendo efectos positivos en el proceso de cicatrización, ya sea en tejidos blandos como tejidos duros, esto es debido a la liberación de citocinas y factores de crecimiento. (6)

La primera vez que se utilizó este concentrado plaquetario fue en el 2001 por el Dr Joseph Choukroun, donde este se obtuvo de la misma sangre del paciente, siendo un concentrado plaquetario autólogo de segunda generación de concentrados plaquetarios, ya que no se utilizan aditivos como anticoagulantes, a diferencia del plasma rico en plaquetas (P-PRP). Con esto se consigue una malla de fibrina tridimensional, firme y flexible que sirve como anclaje para los elementos que se involucran en este proceso regenerativo. (6)

Choukroun en el 2001 utilizó por primera vez el L-PRF, siendo un concentrado de plaquetas de segunda generación y un coágulo de sangre autógeno optimizado, del que se obtiene una malla de fibrina firme formada por células autógenas y enriquecida con factores de crecimiento y proteínas de la matriz extracelular. (6)

Durante 10 años existió una ambigüedad en la clasificación de términos empleados para clasificar los diferentes concentrados plaquetarios existentes, por lo que en el 2009 se creó una clasificación de los distintos derivados de plaquetas y se dividieron estas en 4 familias (11):

1. Plasma rico en plaquetas
    a. Plasma rico en plaquetas puro (P-PRP)
    b. Plasma rico en leucocitos y plaquetas (L-PRP)
2. Fibrina rica en plaquetas (PRF)
    a. Fibrina pura rica en plaquetas (P-PRF)
    b. Fibrina rica en leucocitos y plaquetas (L-PRF)
    c. PRF inyectable (I-PRF)

Para preparar el PRP se requiere el uso de trombina, calcio, elementos anticoagulantes biológicamente seguros, etc. Estos elementos podrían provocar un efecto adverso al momento de la administración de este como lo puede ser una respuesta inmunitaria, a diferencia del PRF, donde este simplemente no requiere aditivos, sino que el fibrinógeno que contiene se convierte en fibrina por la presencia de trombina, esto ocurre de forma fisiológica, reduciendo así complicaciones y efectos adversos. (11)

El PRF es considerado como un concentrado de plaquetas de segunda generación, siendo un coágulo de sangre autógeno del que se puede obtener una malla de fibrina que tiene también células autógenas y es rico en factores de crecimiento y proteínas de la matriz extracelular. Para su obtención se requiere extraer 10 ml de sangre de la vena ante cubital del paciente, luego centrifugar esos 10 ml sin anticoagulantes a 3.000 rpm por 10 minutos o 2.700 rpm por 12 minutos. Cada tubo de 10 ml que obtendremos será equivalente a una malla de fibrina (6).

Imagen 1 (6)
Centrífuga junto al kit de extracción de sangre con tubos de muestra y kit de regeneración tisular



La obtención de esta membrana puede ser afectada por una incorrecta manipulación de ella, ya que su obtención manual puede añadir microorganismos y contaminantes del ambiente, es por esto que la obtención ideal de esta membrana para prevenir este riesgo es mediante el uso de cajas quirúrgicas esterilizadas. (6)

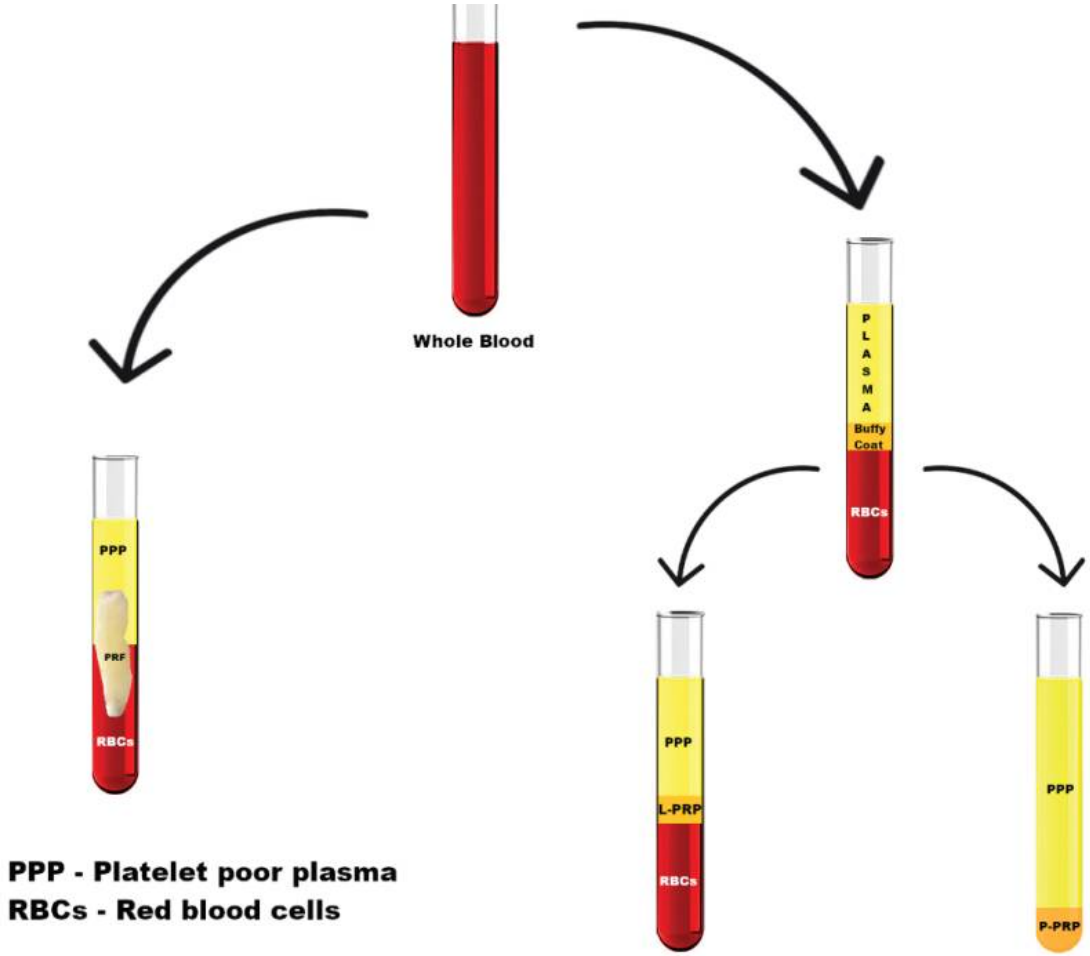
Imagen 2. (6)
Caja quirúrgica



El fibrinógeno se concentra inicialmente en la parte en la parte media-alta del tubo y luego la trombina presente se transformará en fibrina, formando un coágulo que se ubicará en la parte media del tubo, esto es tras la centrifugación. En la parte baja del tubo se encontrarán los eritrocitos y el plasma acelular en la parte superior. (6)
Lo que se utiliza es la sección con el coágulo de fibrina y plaquetas ya separado de la capa de eritrocitos. También se puede insertar toda la sección directamente en el área quirúrgica o también se puede comprimir mediante la deshidratación del coágulo, generando así esta membrana. (6)

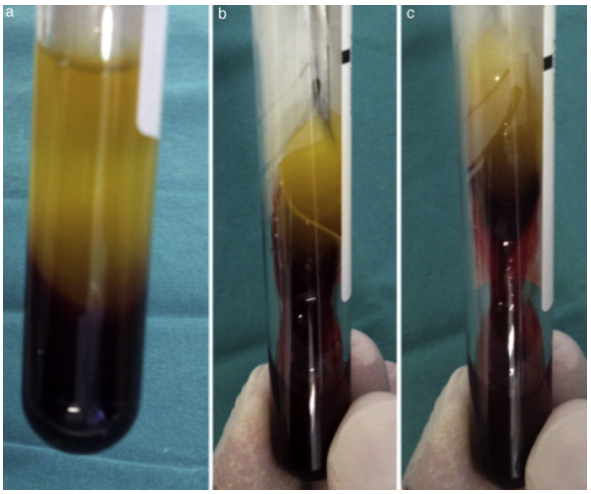
Ya generado este coágulo, la parte más cercana a la capa con eritrocitos va hacia la zona que requiere la regeneración tisular, ya que es la que está más concentrada en factores de crecimiento ya que las plaquetas que contiene este concentrado no se distribuyen de igual manera a lo largo del tubo de muestra. (6)

Imagen 3 (11)



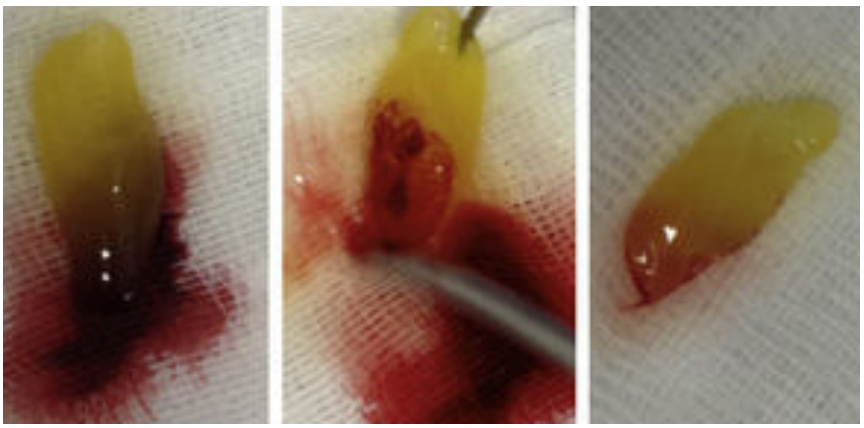
Diferencias en los métodos de obtención de PRF, L-PRP y P-PRP de la sangre. El lado izquierdo de la figura revela el procedimiento para obtener PRF, mientras que el lado derecho muestra las diferencias en la obtención de P-PRP y L-PRP. PRF: fibrina rica en plaquetas, P-PRP: plasma rico en plaquetas puro, L-PRP: plasma rico en leucocitos y plaquetas

Imagen 4. (6)



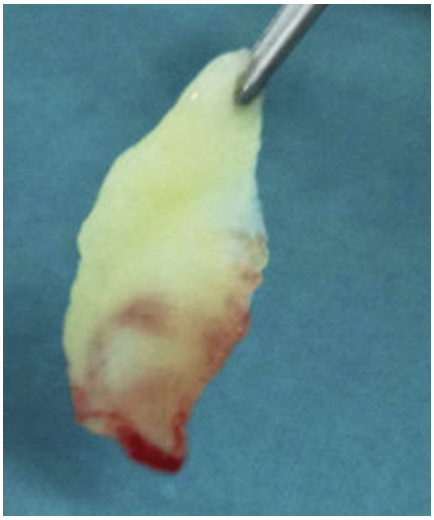
a. Tubo de muestra tras la recolección de sangre y su posterior centrifugación
b y c. Separación del coágulo de fibrina del plasma acelular que se encuentra en la parte superior, en la parte intermedia se encuentra el PRF y eritrocitos en la parte inferior

Imagen 5 (6)



Coágulo de fibrina siendo separado de la sección con eritrocitos adheridos, teniendo como resultado el coágulo de fibrina final.

Imagen 6 (6)



Coágulo de fibrina final (membrana L-PRF)

El coágulo de PRF contiene en un 97% plaquetas y más de un 50% leucocitos, generando así esta malla rica en fibrina que será la encargada de liberar factores de crecimiento y

proteínas involucradas en el proceso de cicatrización de las heridas por un periodo de 7 días, favoreciendo un correcto proceso de cicatrización de los tejidos involucrados (6) (11)

Como estrategias en la regeneración tisular se tienen estos dos concentrados plaquetarios, L-PRF y P-PRF, y las características diferenciales se observan en la tabla 4.

Tabla 4.

PRP	**L-PRF**
L-PRF posee mayor cantidad de plaquetas y leucocitos, factores de crecimiento como los PDGF, VEGF, TGF, gran porcentaje de fibrina, fibronectina y vitronectina.	
Malla de fibrina con estructura tetramolecular.	Malla de fibrina con estructura trimolecular.
Uniones bilaterales por altas concentraciones de trombina, generando esta malla de fibrina rígida.	Presenta baja concentración de trombina, generando una malla más flexible, favoreciendo la adhesión de citocinas, migración de leucocitos que contienen factores de crecimiento como el VEGF. Su estructura favorece la quimiotaxis de parte de las plaquetas y con ello atraer células madre que circulan en el área.
Su estructura es utilizada de forma transitoria en el sitio quirúrgico.	Su arquitectura fuerte de fibrina permite su uso como membrana o tejido
Libera factores de crecimiento de forma rápida y la matriz formada desaparece durante las primeras 4 horas. Gran parte del contenido rico en plaquetas se disuelve en el área de interés.	Libera factores de crecimiento y proteínas de membrana durante más de 7 días.
Se considera un adyuvante transitorio	Se considera un biomaterial sólido
De mayor costo	De menor costo
Su obtención es más lenta y requiere de más fases.	Su obtención demora menos de 20 minutos
No existe un protocolo estandarizado para su obtención	Su obtención está estandarizada mediante protocolos
Requiere uso de anticoagulantes	No se utilizan aditivos como anticoagulantes, es estrictamente autógena

El mecanismo de acción del PRF consiste en utilizar los efectos positivos en la cicatrización de los elementos obtenidos del PRF como lo son las plaquetas, fibrina y leucocitos, además de multiplicar el efecto coagulante y cicatrizante en el sitio donde será utilizado con el fin de unir los tejidos lesionados, donde en primera instancia se producirá hemostasia debido a una vasoconstricción y agregación plaquetaria. Esto será por las plaquetas que se encuentran en el PRF que presentan gránulos alfa y más de 30 factores de crecimiento junto a péptidos con actividad antibacteriana, también ocurrirá una liberación de Trombospondina 1, actuando con propiedades antihemorrágicas inmediatas contribuyendo así a la hemostasia. La malla de fibrina va a actuar como un andamiaje para células del mesénquima que aún están

indiferenciadas, por lo que esto facilita su diferenciación para facilitar la cicatrización de heridas. (6)

Luego ocurre una fase inflamatoria, donde la fibrina expresa receptores CD11c que al unirse a receptores CD18 forman integrinas, facilitando la adhesión de leucocitos al endotelio vascular. Los receptores CD11c/CD18 son esenciales para el proceso de migración y activación de muchos leucocitos como los neutrófilos. Los leucocitos principalmente producen citocinas y factores de crecimiento en el lugar de la lesión, como la interleucina (IL) 1ß y la IL-6, y el factor de necrosis tumoral alfa que son proinflamatorios, mientras que la IL-4 es antiinflamatoria. (6)

Los monocitos se infiltrarán en la lesión y luego se diferenciarán en macrófagos, estos producirán colagenasas que generarán una limpieza de la herida, luego estos nuevos macrófagos junto a granulocitos producirán mediadores inflamatorios como leucotrienos B4 y factores activantes de plaquetas que van a estimular la vasodilatación, ayudando a la producción de citocinas antiinflamatorias y enzimas proteolíticas. Los factores activantes de plaquetas van a actuar sobre las células del endotelio vascular generando una adhesión de neutrófilos, linfocitos y migración de vasos sanguíneos. (6)

Luego de que todo esto ocurriera, se produce una re-epitelización, formación de nuevos vasos sanguíneos y síntesis de colágeno. Recordar que las plaquetas de este PRF liberan factores de crecimiento y entre ellos está el factor de crecimiento vascular endotelial, también hay factores de crecimiento insulino o tipo 1, factor de crecimiento fibroblástico o de tejido conectivo que van a promover la diferenciación celular y con ello un aumento en la síntesis de colágeno, angiogénesis y eliminación de tejido necrótico, esto con la finalidad de acelerar la reparación y regeneración de los tejidos, junto a ello se une la llegada de células madres en el coágulo de fibrina que va a permitir la restauración vascular y tisular. (6)

Esto va a inducir la diferenciación y proliferación de las células encargadas de la generación de hueso, los osteoblastos, favoreciendo la remodelación ósea, la respuesta del periostio, teniendo como resultado una regeneración ósea y la estimulación de la expresión del gen RUNX2 que se encarga de la codificación de proteínas encargadas de la diferenciación de los osteoblastos, se disminuye además la expresión del inhibidor de la mineralización con ello favoreciendo la generación de una nueva área de hueso. Junto a esto se produce la migración de células del ligamento periodontal y fibroblastos ubicados en la encía. (6)

Finalmente, los linfocitos producirán factores de crecimiento contribuyendo a la fase final de la curación mediante el remodelado tisular. Estos factores son liberados de forma progresiva, lenta y por un tiempo prolongado. (6)

El L-PRF se caracteriza por su obtención rápida y económica, además de no requerir de aditivos y la liberación prolongada de los factores de crecimiento que ayudarán en la regeneración tisular. Es por esto que el L-PRF acelera la curación del sitio quirúrgico, se reduce el riesgo de contaminación del área intervenida, además de disminuir el edema y dolor posterior a cirugías en los pacientes, teniendo estos un mayor grado de satisfacción posterior al tratamiento realizado. Al ser un concentrado autógeno, se evitan reacciones alérgicas, transmisión de enfermedades o reacciones inmunes de rechazo. (6)

La técnica de obtención del PRF tiene numerosos usos en la odontología, entre los que se encuentra el campo de cirugía, implantología, periodoncia, entre otros. Esto es debido a que estas áreas de la odontología se basan en el constante manejo de tejidos duros y blandos, y con ello requerir de un buen proceso de cicatrización de estos. (6)

Su uso en pacientes que presentan trastorno de coagulación, sitios quirúrgicos infectados, enfermedades que generan un retraso en la cicatrización como lo es la diabetes mellitus o la inmunosupresión es interesante. La patología en la que se centra esta revisión es el uso de este L-PRF en pacientes con ONM tras terapia con bifosfonatos, principalmente intravenosos/endovenosos posterior a la realización de procedimientos dentales como lo son las extracciones dentales, siendo este el procedimiento cotidiano que mayor riesgo tiene de generar la ONM. (6)

El uso del L-PRF en pacientes que presentan la ONM asociada a bifosfonatos es esperanzador debido a que en esta patología se encuentra el remodelado óseo afectado, además de efectos antiangiogénicos, un hueso avascular y con ello disminución de la llegada de la respuesta inmune en la zona, ya sea tejidos duros o blandos. (6)

Se ha utilizado en alveolos post extracción como material para preservar el hueso alveolar y se ha demostrado la formación de hueso tras 6 semanas sin reabsorción ósea. El uso único de L-PRF se recomienda cuando las paredes óseas se encuentran intactas, sin embargo, su uso aislado en casos donde hay defectos en las paredes óseas o directamente están ausentes, se recomienda el uso de coadyuvantes como sustitutos óseos como injertos óseos. (6)

Imagen 7: L-PRF junto a sustitutos óseos (6)



3. Objetivos:

- General: describir el uso del PRF como tratamiento preventivo de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos
- Específicos
  Describir el mecanismo de acción del PRF para su uso preventivo de ONM.

4. Metodología

Diseño de estudio: Revisión narrativa sistematizada
Criterios de inclusión: actualidad (15 años), idioma español/ingles, estudios en humanos.
Criterios de exclusión: pacientes que usen otro tipo de tratamientos además de PRF, artículos no relacionados al tema.

Recolección de información

- Fecha de búsqueda: junio 2025
- Conector boleeano: AND
- motores de búsqueda: PUBMED, Scielo, EBSCO, etc.
- Palabras clave: Platelet-rich fibrin [MeSH], Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[MeSH], Prevention and control [MeSH]
- Llave de búsqueda: Platelet-rich fibrin [MeSH] AND Prevention and control [MeSH] AND Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[MeSH]

5. Resultados

La búsqueda realizada entregó 595 artículos como resultado. Donde se usaron bases de datos como Google Schoolar, PubMed, Scielo, entre otros, se encontraron estos artículos. Luego, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 30 artículos que fueron elegidos para lectura de texto completo. Posteriormente, de los 30 artículos, se excluyeron los que no se relacionaron con el objetivo de esta revisión, obteniéndose un total de 13 artículos a incluir.

El diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos se muestra en la Figura 1.

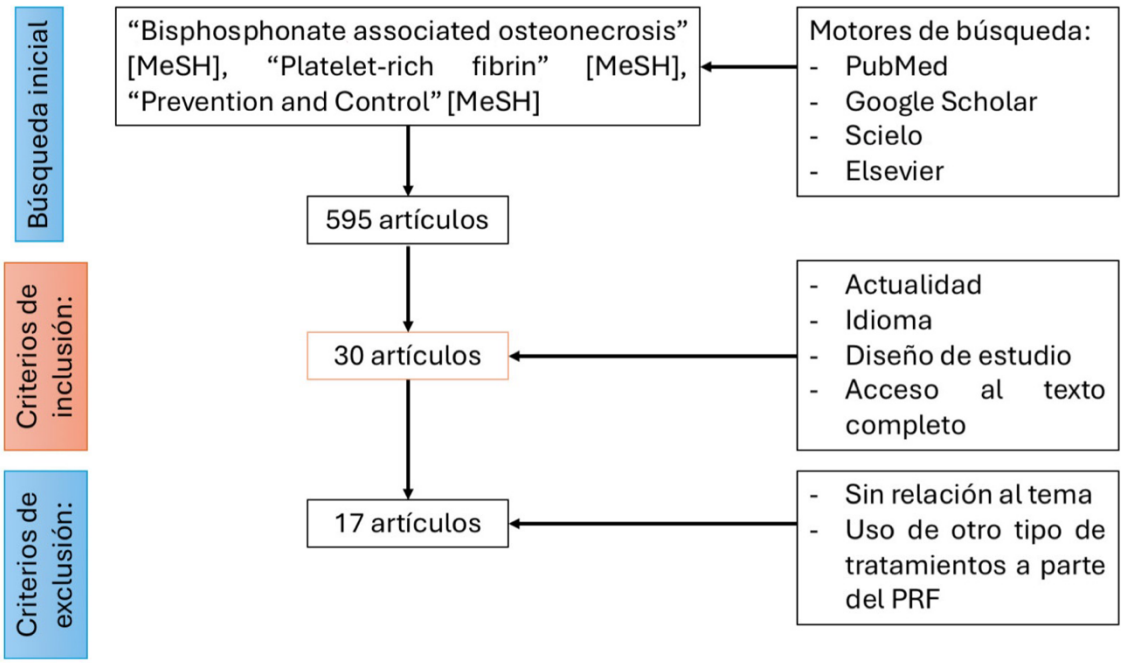


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda de evidencia

Tabla resumen de artículos seleccionados

Autor y año	Tipo de estudio	Principales resultados
Muñoz Vicente et al Año 2024	Revisión estructurada	Evalúa la efectividad del PRF en lesiones de osteonecrosis asociada a medicamentos. Concluye que el L-PRF favorece la cicatrización, mejora la angiogénesis y reduce la progresión de lesiones ONM, mostrando mejores resultados que el manejo convencional en términos de dolor, infección y cicatrización de tejidos blandos.
Rivera Pérez 2018	Revisión narrativa	Analiza las relaciones metabólicas implicadas en la ONM inducida por bifosfonatos. Explica cómo la inhibición del recambio óseo, la alteración vascular y la disfunción inmune contribuyen a la patogénesis de la ONM. Resalta el rol del metabolismo óseo y la angiogénesis como elementos centrales del proceso.
Lin JH 1996	Revisión narrativa	Describe la farmacocinética de los bifosfonatos como la baja absorción oral, alta afinidad por el hueso, acumulación prolongada y excreción renal. Explica cómo estas características generan un efecto antirresortivo sostenido, pero también incrementan el riesgo de osteonecrosis por inhibición del recambio óseo y la angiogénesis.
Foncea et al Año 2020	Revisión de literatura + propuesta clínica	Revisa la ONM asociada a medicamentos y proponen protocolos de prevención. Identifica factores de riesgo, signos clínicos, diagnóstico y manejo. Enfatiza la importancia del manejo odontológico preventivo en pacientes con terapia antirresortiva y sugieren estrategias para evitar la ONM, destacando medidas pre-

		extracción y manejo de tejidos duros y blandos.
Salgado Peralvo et al Año 2017	Revisión de literatura	Describe las características del L-PRF: alta concentración de plaquetas y leucocitos, liberación prolongada de factores de crecimiento, estructura de fibrina favorable para cicatrización. Concluye que el L-PRF mejora la regeneración ósea y de tejidos blandos, acelera la cicatrización, reduce complicaciones postoperatorias y es útil en implantología, periodoncia y cirugía oral.
Naves Díaz et al	Revisión narrativa	Revisión sobre agentes antirresortivos y metabolismo óseo. Discute efectos de los distintos fármacos que modifican el metabolismo óseo y la relación con eventos adversos como la ONM.
Vargas Ruiz 2016	Revisión narrativa	Explica la fisiología del fibrinógeno y sus interacciones en coagulación. Relevante para comprender la formación del coágulo de PRF y su papel en la hemostasia y reparación tisular. Muestra cómo el fibrinógeno se transforma en fibrina y actúa como base estructural para PRF.
Ganesan et al Año 2023	Revisión clínica	Explica el mecanismo de acción, farmacología, indicaciones y riesgos de los bifosfonatos. Señala su alta eficacia en el manejo de osteoporosis y metástasis óseas, pero destaca el riesgo de ONM en tratamientos prolongados, especialmente IV. Proporciona datos actualizados sobre seguridad.
Vidal et al Año 2011	Revisión narrativa	Analiza los efectos adversos de los bifosfonatos: gastrointestinales, musculoesqueléticos, oculares y renales. Incluye la ONM como el efecto adverso de los bifosfonatos más severo. Destaca la necesidad de monitoreo prolongado y

		evaluación odontológica previa a procedimientos invasivos.
Ponte Nerea Año 2006	Revisión narrativa	los bisfosfonatos son fármacos que inhiben la resorción ósea y se utilizan en patologías como la osteoporosis, la enfermedad de Paget y las metástasis óseas. Aunque son eficaces, pueden causar efectos adversos, entre ellos problemas gastrointestinales y complicaciones orales, destacándose la osteonecrosis de los maxilares, relacionada con la inhibición del recambio óseo y un posible efecto antiangiogénico. Por ello, se enfatiza la importancia de la prevención odontológica: una evaluación bucal completa antes de iniciar el tratamiento, el control de infecciones y la minimización de procedimientos invasivos, así como una correcta higiene oral durante toda la terapia.
Hawkins Año 2000	Revisión narrativa	Describe que los bisfosfonatos se unen fuertemente al hueso y son captados por los osteoclastos, donde bloquean su actividad. Según su tipo, pueden inducir apoptosis o inhibir la vía del Mevalonato, reduciendo así la resorción ósea. Estos mecanismos explican su eficacia en enfermedades con elevado recambio óseo como la osteoporosis, la enfermedad de Paget y las metástasis óseas.

6. Discusión

La presente revisión narrativa sistematizada analizó el uso de la fibrina rica en plaquetas (PRF), en especial en su variante leucocitaria (L-PRF), como una posible estrategia preventiva frente a la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ONM). La evidencia revisada coincide en que la fisiopatología de esta condición se relaciona principalmente con el uso prolongado de fármacos antirresortivos, como los bifosfonatos y el Denosumab (anticuerpo monoclonal), los cuales alteran de forma directa la remodelación ósea y la angiogénesis, generando condiciones ideales para el desarrollo de áreas de hueso

necrótico expuesto (2,4,9,3). En este escenario, el PRF surge como una herramienta útil dentro del área de la odontología, que podría contrarrestar dichos mecanismos al favorecer la cicatrización tisular, mejorar la vascularización y modular la respuesta inflamatoria.

La acción de los bifosfonatos particularmente aquellos administrados por vía endovenosa reduce significativamente la actividad osteoclástica, afectando de manera profunda la remodelación ósea, además, su vida media prolongada en el hueso contribuye a que sus efectos permanezcan incluso años después de su suspensión (5,1,8).

A este mecanismo se suma la inhibición de la angiogénesis, fenómeno clave en la aparición de áreas de hueso avascular e incapaz de responder adecuadamente a procesos de reparación o cicatrización (4,13). Frente a este escenario fisiopatológico complejo, el PRF ofrece ventajas relevantes debido a su capacidad de liberar factores de crecimiento esenciales para la regeneración tisular, tales como PDGF, VEGF y TGF-β (6).

Uno de los hallazgos más consistentes en la literatura es que el L-PRF mantiene una liberación prolongada de factores de crecimiento durante más de siete días, lo cual favorece la angiogénesis, la proliferación celular y la maduración de tejidos blandos y duros (6). Su estructura rica en fibrina, sumada a la presencia de leucocitos, facilita un entorno de cicatrización más favorable, permitiendo una mejor defensa frente a infecciones locales y promoviendo el depósito de matriz extracelular en la zona involucrada. Esto es especialmente relevante en pacientes bajo terapias antirresortivas, quienes poseen una capacidad disminuida para regenerar tejidos tras cirugías orales. La literatura destaca que su uso en alvéolos post-extracción puede reducir reabsorciones óseas, favorecer la formación de hueso y acortar los tiempos de recuperación (6).

El estudio de Muñoz Vicente et al. (2) demostró que el PRF ofrece beneficios no solo en la prevención, sino también en el manejo de lesiones ONM ya establecidas, reduciendo el dolor, favoreciendo la remoción de tejido necrótico y mejorando la cicatrización. Estos hallazgos sugieren que, si bien su aplicación preventiva es prometedora, su efecto terapéutico también representa una importante contribución al manejo multidisciplinario de esta patología. La revisión realizada por Foncea et al. (9) refuerza esta idea al destacar que el PRF podría disminuir el riesgo de complicaciones posteriores a extracciones dentarias, un procedimiento dental reconocido como desencadenante frecuente de ONM.

Pese a lo alentador de estos resultados, es importante considerar ciertas limitaciones presentes en la evidencia revisada. Una de las principales es la falta de estandarización en los protocolos de obtención y aplicación del PRF, lo cual genera variabilidad significativa entre estudios y dificulta la comparación de resultados (6). Estas limitaciones ponen de manifiesto la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados y estudios prospectivos de mayor calidad que permitan evaluar de manera rigurosa el impacto del PRF como herramienta preventiva en poblaciones de alto riesgo de generar esta patología.

A pesar de estas limitaciones, las características prácticas del PRF como su bajo costo, fácil obtención, naturaleza autóloga y ausencia de aditivos o anticoagulantes lo posicionan como un biomaterial accesible y seguro para su aplicación en contextos quirúrgicos orales (6). Su

efectividad clínica en la reducción del dolor postoperatorio, el control de la infección y la aceleración de la cicatrización representa un aporte significativo, particularmente en pacientes sometidos a terapias antirresortivas, quienes habitualmente presentan un mayor riesgo de complicaciones y una capacidad de cicatrización comprometida.

En síntesis, la evidencia revisada sugiere que el PRF posee un importante potencial como estrategia preventiva para la ONM, al ofrecer beneficios biológicos que contrarrestan los efectos adversos de los bifosfonatos sobre el hueso y los tejidos blandos. Sin embargo, se requiere una base científica más sólida que permita desarrollar protocolos estandarizados y recomendaciones clínicas claras. La realización de estudios bien diseñados es fundamental para establecer su eficacia real y definir su papel dentro del manejo preventivo de la ONM en poblaciones vulnerables.

7. Conclusión

La evidencia disponible indica que la fibrina rica en plaquetas (PRF), especialmente en su variante rica en leucocitos (L-PRF), constituye una alternativa prometedora para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Su capacidad para liberar factores de crecimiento que favorecen la angiogénesis, la regeneración tisular y la cicatrización le permite contrarrestar los efectos de los fármacos antirresortivos, responsables de la disminución del remodelado óseo y de la vascularización. En el contexto de procedimientos quirúrgicos orales, particularmente extracciones, el PRF contribuye a reducir complicaciones y optimizar el proceso de reparación postoperatoria. Además, se destaca por ser una técnica segura, accesible y de fácil aplicación clínica. Si bien los resultados actuales son alentadores, se requieren estudios clínicos adicionales que consoliden protocolos estandarizados y fortalezcan la evidencia para su uso en pacientes de alto riesgo. En conjunto, el PRF se proyecta como un biomaterial valioso dentro de las estrategias preventivas frente a la ONM.

8. Referencias bibliográficas

1. Ganesan K, Goyal A, Roane D. Bisfosfonato [Internet]. StatPearls. Actualizado el 3 de julio de 2023. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551576/
2. Muñoz Vicente, Agüero Ignacio, Puente Benjamín, Souper Rafael, Villanueva Julio, Dallaserra Matías. Efectividad de Plasma Rico en Fibrina en Lesiones de Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos: Resumen Estructurado de Evidencia (FRISBEE). Int. j interdiscip. dent. [Internet]. 2024 Ago [citado 2025 Mayo 23] ; 17(2): 109-114. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-55882024000200109&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/S2452-5588202400020010
3. Vidal M. A., Medina C., Torres L. M.. Seguridad de los bifosfonatos. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2011 Feb [citado 2025 Jul 05] ; 18(1): 43-55. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462011000100007&lng=es.
4. Rivera Pérez José Manuel. Relaciones metabólicas de la osteonecrosis de maxilares inducida por bifosfonatos: revisión. Odontología Vital [Internet]. 2018 Dec [cited 2025 Dec 10] ; (29): 7-18. Available from:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-07752018000200007&lng=en.

5. Lin JH Bifosfonatos: una revisión de sus propiedades farmacocinéticas. Bone. 1996;18(2):75–85. doi: 10.1016/8756-3282(95)00445-9. [DOI] [PubMed]
6. Salgado-Peralvo Ángel Orión, Salgado-García Ángel, Arriba-Fuente Lorenzo. Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac [Internet]. 2017 Jun [citado 2025 Jun 21] ; 39(2): 91-98. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582017000200091&lng=es. https://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2016.03.001
7. Ponte Fernández Nerea, Estefania Fresco Ruth, Aguirre Urizar José Manuel. Bisfosfonatos y Patología Oral I: Aspectos generales y preventivos. Med. oral patol. oral cir.bucal (Internet) [Internet]. 2006 Sep [citado 2025 Dic 06] ; 11(5): 396-400. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000500002&lng=es.
8. Hawkins Carranza F, Jódar Gimeno E, Martínez Díaz-Guerra G. Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas (REEMO). 2000 Sep;9(5):169–171. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-bases-moleculares-del-mecanismo-de-accion-de-10021799
9. Foncea Camila, von Bischhoffshausen Kristine, Teuber Cristián, Ramírez Hernán, Goñi Ignacio, Sánchez Cesar et al . Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo. Rev. méd. Chile [Internet]. 2020 Jul [citado 2025 Mayo 28] ; 148(7): 983-991. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700983&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000700983
10. Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, Warmington KS, Kurahara C, Sun N, Chen C, Li L, Cattley RC, Van G, Scully S, Elliott R, Grisanti M, Morony S, Tan HL, Asuncion F, Li X, Ominsky MS, Stolina M, Dwyer D, Dougall WC, Hawkins N, Boyle WJ, Simonet WS, Sullivan JK. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. J Bone Miner Res. 2009 Feb;24(2):182-95. doi: 10.1359/jbmr.081112. PMID: 19016581.
11. Pietruszka P, Chruścicka I, Duś-Ilnicka I, Paradowska-Stolarz A. PRP and PRF-Subgroups and Divisions When Used in Dentistry. J Pers Med. 2021 Sep 23;11(10):944. doi: 10.3390/jpm11100944. PMID: 34683085; PMCID: PMC8540475.