

Efectividad de Plasma Rico en Fibrina en Lesiones de Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Medicamentos: Resumen Estructurado de Evidencia (FRISBEE).

Efficacy of fibrin-rich plasma in drug-associated osteonecrosis lesions of the jaws.

Vicente Muñoz¹, Ignacio Agüero¹, Benjamín Puente², Rafael Souper¹, Julio Villanueva^{1,3,4}, Matías Dallaserra^{1,2,4*}

1. Departamento de Cirugía y Traumatología Bucal y Máxilo Facial, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

2. Departamento de Odontología, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo Sede Santiago, Chile.

3. Servicio de Cirugía Maxilofacial, Hospital Clínico San Borja – Arriarán. Santiago, Chile.

4. Centro Cochrane Asociado de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

* Correspondencia Autor: Matías Dallaserra matias | Dirección: Olivos 943, Independencia, Santiago, Chile. | E-mail: dallaserra@gmail.com. Trabajo recibido el 07/06/2024 -Trabajo revisado 20/06/2024 Aprobado para su publicación el 10/07/2024

ORCID

Vicente Muñoz:
ORCID: 0000-0003-4709-4932

Ignacio Agüero:
ORCID: 0000-0003-3378-8140

Benjamín Puente:
ORCID: 0009-0007-0286-0804

Rafael Souper:
ORCID: 0000-0003-3095-6241

Julio Villanueva:
ORCID: 0000-0002-5807-442X

Matías Dallaserra:
ORCID: 0000-0001-8654-1817

RESUMEN

Introducción: Este trabajo de investigación tiene como objetivo evaluar y determinar la efectividad del uso de plasma rico en fibrina (PRF) como tratamiento para las lesiones de osteonecrosis de los maxilares asociadas a medicamentos (*MRONJ*). **Métodos:** Se realizó una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. **Resultados y conclusiones:** Se identificaron siete revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron 14 estudios primarios, de los cuales, solamente uno corresponde a un ensayo clínico aleatorizado, y el resto a estudios observacionales. No es seguro establecer con claridad si el uso de PRF mejora o contribuye a la resolución de lesiones de osteonecrosis de los maxilares asociados a medicamentos, debido a que el nivel de certeza de la evidencia es muy bajo.

PALABRAS CLAVE

PRF; Osteonecrosis; Antirresortivos; Epistemonikos; GRADE.

Int. J. Inter. Dent Vol. 17(2); 109-114, 2024.

ABSTRACT

Introduction: This research aims to evaluate and determine the effectiveness of using platelet-rich fibrin (PRF) as a treatment for medication-related osteonecrosis of the jaws (*MRONJ*). **Methods:** A search was conducted in Epistemonikos, the largest database of systematic reviews in health, maintained through the screening of multiple information sources, including MEDLINE, EMBASE, Cochrane, among others. Data were extracted from the identified reviews, analyzed from the primary studies, and a summary of findings table was prepared using the GRADE method. **Results and conclusions:** Seven systematic reviews were identified, which together included 14 primary studies, of which only one was a randomized clinical trial, and the rest were observational studies. It is unclear whether the use of PRF improves or contributes to the resolution of medication-related osteonecrosis of the jaws due to the very low certainty of the evidence.

KEY WORDS

PRF; Osteonecrosis; Antiresorptive; Epistemonikos; GRADE.

Int. J. Inter. Dent Vol. 17(2); 109-114, 2024.

PROBLEMA

La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (MRONJ), se caracteriza por un área de hueso expuesta en la región maxilofacial que no sana por más de 8 semanas en un paciente que recibió terapia farmacológica y no tiene historia de radioterapia en el área^(1,2). Los bifosfonatos, anticuerpos monoclonales y otros medicamentos antiresortivos o anti angiogénicos son fármacos que se utilizan para reducir el riesgo de complicaciones esqueléticas en pacientes con cáncer, osteoporosis, metástasis ósea o hipercalcemia maligna, pero debido a su uso prolongado aumenta el riesgo de generar MRONJ^(3,4,5,6,7). Su etiopatogenia proviene de la supresión de la remodelación ósea y su efecto antiangiogénico que altera los mecanismos fisiológicos del hueso produciendo una acumulación de osteocitos no viables en el tejido y la apoptosis de los osteoclastos^(5,8).

El tratamiento de esta patología consiste en la eliminación del tejido necrótico y la cicatrización del tejido circundante, actualmente existen varias terapias coadyuvantes, como la terapia con ozono, cámara de oxígeno hiperbárico, láser y concentrados plaquetarios de origen autólogo como lo es el Plasma Rico en Plaquetas (PRP) o Plasma Rico en Fibrina (PRF)^(9,10). El PRF es un concentrado con alta concentración de factores de crecimiento y factores plaquetarios, que tiene propiedades inmunomoduladoras y angiogénicas que promueven la cicatrización y cierre de heridas, el crecimiento y maduración de los huesos, estabilización de injertos, el sellado de heridas y la hemostasia^(11,12,13,14).

MÉTODO

Se realizó una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Se extrajeron los datos desde las revisiones identificadas y se analizaron los datos de los estudios primarios. Con esta información, se generó un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*)^(15,16), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metaanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- No es seguro establecer con claridad si el uso de PRF mejora o contribuye a la resolución de lesiones de osteonecrosis de los maxilares asociados a medicamentos, debido a que el nivel de certeza de la evidencia es muy bajo.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

Se identificaron siete revisiones sistemáticas⁽¹⁷⁻²³⁾ que incluyeron 14 estudios primarios 24-37 de los cuales, solamente uno corresponde a un ensayo clínico aleatorizado (ECA)⁽²⁴⁾, y el resto corresponden a estudios observacionales⁽²⁵⁻³⁷⁾.

Dentro de los estudios observacionales, se encontraron dos estudios de cohorte concurrente^(25,26), cuatro estudios de cohorte no concurrente⁽²⁷⁻³⁰⁾, dos estudios serie de casos⁽³¹⁻³²⁾ y cinco estudios de reporte de caso⁽³³⁻³⁷⁾.

Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*

Todos los estudios primarios incluyeron pacientes con diagnóstico de MRONJ del maxilar, mandíbula o ambos⁽²⁴⁻³⁷⁾.

Se excluyeron pacientes con antecedentes de radioterapia en el área de cabeza y cuello o alguna enfermedad ósea metastásica de los maxilares⁽²⁴⁻³⁷⁾.

Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*

En todos los estudios se realizó el desbridamiento del tejido y hueso necrótico e infectado⁽²⁴⁻³⁷⁾; pero solo en tres estudios indicaron el límite del desbridamiento quirúrgico. En dos de estos estudios^(25,36) el límite correspondía a encontrar hueso sangrante, mientras que en el estudio⁽²⁶⁾ restante, el límite se determinó radiográficamente y por la apariencia del hueso. Por otro lado, en un estudio⁽³⁶⁾ se realizó el desbridamiento quirúrgico y la extracción de implantes dentales. En otro estudio⁽²⁵⁾, posterior al desbridamiento quirúrgico se realizó irrigación con Ceftriaxona 2 g en 1L de suero fisiológico. En otro estudio⁽²⁶⁾, se utilizó grasa bucal para ayudar al cierre del defecto óseo en 5 pacientes.

En tres estudios^(25,27,35) se realizó un tratamiento conservador previo al tratamiento quirúrgico. En uno de estos estudios⁽²⁵⁾ se indicó Cefalosporina de 3ra generación intravenosa 1g dos veces al día, analgésicos, irrigación en la zona afectada y enjuagues con Clorhexidina al 0.12% más una higiene oral, en otro estudio⁽²⁷⁾ se indicó Amoxicilina/Ácido Clavulánico 4g al día, enjuagues con Clorhexidina al 0.12% e irrigación en la zona afectada con Povidona Yodada por 10 días, en el tercer estudio⁽³⁵⁾ se prescribió Ciprofloxacino 750 mg al día y enjuagues con Clorhexidina sin especificar la concentración por 3 meses previos al tratamiento quirúrgico.

En 11 estudios^(24,26-28,31-37) se utilizaron membranas de PRF. En uno de estos estudios⁽³⁷⁾ se utilizaron dos membranas de PRF, una sobre el hueso remanente y la otra suturada al tejido blando adyacente, en otro estudio⁽³⁴⁾ se utilizó PRF más proteína morfogénica ósea 2 (BMP-2). En dos estudios^(25,30) se utilizó fibrina rica en plaquetas leucocitarias (L-PRF) y en otro estudio⁽²⁹⁾ se utilizó plasma rico en factores de crecimiento (PRGF).

Solamente en un estudio⁽²⁸⁾ se utilizó terapia antibiótica posterior al tratamiento quirúrgico con Amoxicilina/Ácido Clavulánico 4g al día por 15 días.

Qué tipo de desenlaces midieron

El desenlace que se midió en los estudios primarios corresponde a la resolución del cuadro clínico, entendiéndose como ausencia de fístula, infección y/o dolor.

No fue posible determinar el promedio del tiempo de seguimiento debido a que hay estudios que no reportan dicha información. De aquellos estudios que sí lo reportaron, el tiempo de seguimiento fluctuó en un rango entre los 4 a 74 meses.

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

La información sobre los efectos del PRF en pacientes con *MRONJ* está basada en 14 estudios primarios que incluyeron un total de 170 pacientes. Los 14 estudios evaluaron el desenlace de resolución del cuadro clínico basándose en ausencia de fístula, infección y/o dolor⁽²⁴⁻³⁷⁾ (170 pacientes).

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No está claro si el uso de PRF mejora o contribuye a la resolución de lesiones de osteonecrosis de los maxilares asociados a medicamentos, debido a que el nivel de certeza de la evidencia es muy bajo.

TABLA DE RESUMEN DE RESULTADOS (SOF) (GRADE)

Uso de plasma rico en fibrina en lesiones de osteonecrosis asociados a medicamentos				
Pacientes	Pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociado a medicamentos			
Intervención	Uso coadyuvante de plasma rico en fibrina			
Comparación	Tratamiento convencional o sin comparación			
Desenlaces	Resumen del desenlace			Certeza de la evidencia (GRADE)
Resolución*	Se encontraron 13 estudios observacionales, series de casos y reportes de casos donde la evidencia obtenida promueve el uso de PRF para aumentar la efectividad del tratamiento en lesiones de osteonecrosis asociado a medicamentos, con esta información y un nivel de certeza de la evidencia muy baja se presenta en estos estudios no se puede tomar decisiones con esta información.			⊕○○○ ^a Muy baja
Desenlaces	Efecto Absoluto*		Efecto relativo (RR) (valor P)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Con PRF	Sin PRF		
	Diferencia de paciente por 100			
Resolución*	96/100 pacientes	91/100 pacientes	RR 1.05 P > 0.05	⊕○○○ ^{b, c, d} Muy baja
	5 pacientes más en el grupo de PRF			
<p>GRADE: grados de evidencia del <i>GRADE Working Group</i> (ver más adelante). PRF: plasma rico en fibrina.</p> <p>* La resolución se estableció como ausencia de fístula, ausencia de infección y ausencia de dolor en el área tratada.</p> <p>a. Se adjudicó un nivel de certeza de la evidencia muy bajo, debido a que la información extraída de los estudios primarios corresponde a un análisis descriptivo y no comparativo, ya que los estudios incluidos no realizaron comparaciones con un grupo control. b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a que se presentó un riesgo de sesgo alto. c. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia ya que el estudio incluido presenta imprecisión en sus resultados. d. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido al uso de evidencia indirecta.</p>				

<p>Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p> <p>Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.</p> <p>⊕⊕⊕○</p> <p>Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.</p> <p>⊕⊕○○</p> <p>Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.</p> <p>⊕○○○</p> <p>Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.</p> <p>*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'. †Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión</p>
--

OTRAS CONSIDERACIONES PARA LA TOMA DE DECISIÓN

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La evidencia presentada en este resumen aplica a pacientes adultos sin exclusión de sexo, con una lesión de osteonecrosis o presencia de hueso expuesto necrótico del maxilar y/o mandíbula que no cicatriza y que ha persistido durante al menos 8 semanas, asociada a medicamentos antirresortivos por vía oral o intravenosa (bifosfonatos, antiangiogénico y anticuerpos monoclonales).
- No aplica para pacientes que hayan sido sometidos a radioterapia en la región maxilofacial, lesiones que tienen menos de 8 semanas de evolución, ni tampoco para pacientes que no hayan sido sometidos a los medicamentos anteriormente mencionados. Tampoco aplica para pacientes que actualmente presentan cáncer ni que tengan o hayan tenido lesiones de tipo cancerosas en regiones cercanas a la aplicación del plasma rico en fibrina.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- En este resumen se incluyó solamente el desenlace de resolución del cuadro patológico, el cual fue el único desenlace medido reportado por las revisiones sistemáticas. Si bien los autores de este resumen concordamos con las revisiones sistemáticas que la resolución de la osteonecrosis es uno de los desenlaces más importantes a evaluar, consideramos que se dejaron fuera de la medición los desenlaces de dolor, efectos adversos, tiempo operatorio e infección postoperatoria, los cuales podrían ser motivo de estudio. Esto último se explica debido a la ausencia de la medición objetiva de estos desenlaces por parte de los primarios.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- A la luz de los resultados presentados, los niveles de certeza de la evidencia son muy bajos y la falta de estudios comparativos en relación con los desenlaces impide establecer un efecto beneficioso o adverso. Sin embargo, la dirección del efecto de la intervención podría confirmarse con futuros estudios clínicos a largo plazo y de mayor calidad metodológica. Específicamente, se requieren estudios que evalúen desenlaces adversos, cuenten con un tamaño muestral mayor, sean aleatorizados y oculten sus secuencias. Además de los estudios clínicos, también se necesitan revisiones sistemáticas y metaanálisis bien desarrollados para evaluar si existen mayores beneficios potenciales del uso de plasma rico en fibrina en lesiones de osteonecrosis asociada a medicamentos.

Consideraciones de recursos

- Ni las revisiones sistemáticas ni los estudios primarios presentaron un análisis de los costos y beneficios asociados al uso de PRF para tratar las lesiones de osteonecrosis de los maxilares asociadas a medicamentos.
- Por el momento, es impreciso si es apropiado invertir recursos en el uso de PRF para tratar las lesiones de osteonecrosis de los maxilares asociadas a medicamentos. Sin embargo, esta evaluación puede mantenerse o cambiarse a medida que futuras investigaciones evalúen el

costo/beneficio de la intervención.

Que piensan los pacientes y sus tratantes

- Las complicaciones asociadas al uso de bifosfonatos son significativas y complejas, incluyendo las lesiones de osteonecrosis relacionadas con estos medicamentos, las cuales causan dolor e incapacidad funcional⁽⁴⁾.
- Hay poca información reportada sobre la opinión de los tratantes respecto al uso de PRF para tratar las lesiones de osteonecrosis asociadas a bifosfonatos, aunque se sabe que es un tratamiento ampliamente utilizado, incluso cuando la evidencia que respalda su uso es escasa⁽³⁰⁻³⁴⁾.
- Aunque en esta síntesis de evidencia hay artículos que indican un aumento en la calidad de vida de los pacientes, esto no fue medido mediante herramientas validadas^(17,19,21). En este resumen, no se incluyeron estudios validados que midieran la costo-efectividad de estas intervenciones mediante el uso de QALY o DALY (indicadores de calidad de vida).

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- Las conclusiones de este resumen coinciden con las revisiones incluidas⁽¹⁷⁻²³⁾ sobre la efectividad del uso del plasma rico en fibrina (PRF) en lesiones de osteonecrosis asociadas a medicamentos. Sin embargo, esta conclusión no está respaldada por estudios con un diseño apropiado, ya que solo hay un ensayo clínico aleatorizado⁽²⁴⁾ y los demás son estudios observacionales⁽²⁵⁻³⁷⁾.
- Cabe mencionar que solo hay un desenlace reportado, lo que parece insuficiente para evaluar este tratamiento en los pacientes. Aunque el uso de PRF muestra resultados positivos en este tipo de lesiones, la certeza de la evidencia es muy baja. Se requieren estudios futuros que estandarice el período de seguimiento, realicen estudios comparativos y evalúen otros tipos de desenlaces, como efectos adversos, infecciones postoperatorias y dolor en el sitio de la lesión.
- Además, debido a la gran cantidad de estudios de casos y series reportados, pueden existir variables dependientes del operador o del paciente que hayan influido en los resultados de los estudios incluidos. Esto refuerza la necesidad de estudios de mayor calidad metodológica, como los ensayos clínicos aleatorizados, donde se establezcan protocolos específicos para la preparación del concentrado plaquetario, protocolos de intervención quirúrgica, protocolos de uso de fármacos si es necesario y un período de seguimiento común y establecido. Todo esto con el fin de lograr evidencia de alta calidad y proporcionar recomendaciones sólidas para la toma de decisiones en estos pacientes.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- Debido al muy bajo nivel de certeza de la evidencia, es muy probable que la evidencia cambie en el futuro.
- Se identificaron seis revisiones sistemáticas⁽³⁸⁻⁴³⁾ en curso en la base de datos PROSPERO (International prospective register of systematic reviews), y un ensayo clínico⁽⁴⁴⁾ en la International Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud, los cuales podrían aportar

información adicional relevante en relación a la efectividad de PRF en lesiones de MRONJ.

CÓMO REALIZAMOS ESTE RESUMEN

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

La matriz de evidencia final (ordenada por número de conexiones) se encuentra ilustrada en la Figura 1.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos⁽¹⁶⁾ y análisis de resultados usando metodología GRADE

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

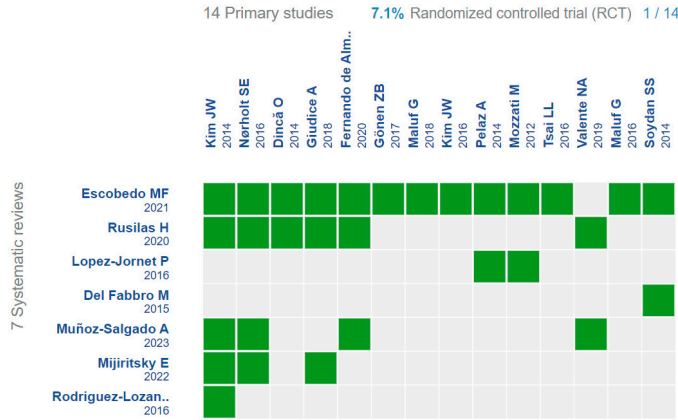


Figura 1. Matriz de evidencia filtrada, conformada por las 7 revisiones sistemáticas y los 14 estudios primarios incluidos.

[Siga el enlace para acceder a la versión interactiva: Plasma rico en fibrina en lesiones de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos.](#)

Bibliografía

- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1.
- Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2005;353(1):99-102; discussion 99-102. doi: 10.1056/NEJM200507073530120.
- Ruggiero SL. Emerging concepts in the management and treatment of osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2013;25(1):11-20, v. doi: 10.1016/j.coms.2012.10.002.
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-45. doi: 10.4065/83.9.1032.
- Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J; ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii124-37. doi: 10.1093/annonc/mdl103.
- Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother.* 2009;43(9):1445-55. doi: 10.1345/aph.1M102.
- Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):61-70. doi: 10.1016/j.joms.2009.01.007.
- Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):568-85. doi: 10.1016/j.ijom.2015.01.026.
- Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014;50(11):1049-57. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.016.
- Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and soft tissue wound healing: a systematic review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017;23(1):83-99. doi: 10.1089/ten.TEB.2016.0233.
- Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(9):2465-72. doi: 10.1016/j.joms.2011.02.078.
- Sunitha Raja V, Munirathnam Naidu E. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res.* 2008;19(1):42-6. doi: 10.4103/0970-9290.38931.
- Mozzati M, Gallezio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncol.* 2012;48:469-74.
- Dallaserra M, Moreno B, Muñoz M, Cuellar, Villanueva J. Resumen estructurado

- de revisiones sistemáticas. (FRISBEE) *Rev Clin Periodoncia Implantol. Rehabil Oral* 2019 12(2):113-5 DOI: 10.4067/S0719-01072019000200113.
- Rada G. Revisiones rápidas de la evidencia utilizando Epistemonikos: una aproximación rigurosa, amigable y actualizada a la evidencia en salud. *Medwave* 2014;14(6):e5997 doi: 10.5867/medwave.2014.06.5997.
- Escobedo MF, Junquera S, González C, Vasatyuk S, Gallego L, Barbeito E, et al. Efficacy of complementary treatment with autologous platelet concentrates and/or mesenchymal stem cells in chemical osteonecrosis of the jaw. *Systematic review of the literature. J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022;123(1):51-58. doi: 10.1016/j.jormas.2021.01.015.
- Rusilas H, Balčiūnaitė A, Žilinskas J. Autologous platelet concentrates in treatment of medication related osteonecrosis of the jaw. *Stomatologija.* 2020;22(1):23-27. PMID: 32706343.
- Muñoz-Salgado A, Silva FF, Padín-Iruegas ME, Camolesi GC, Bernalda-Paredes WE, Veronese HR, et al. Leukocyte and platelet rich fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2023;28(4):e317-e329. doi: 10.4317/medoral.25733.
- Mijiritsky E, Assaf HD, Kolerman R, Mangani L, Ivanova V, Zlatev S. Autologous Platelet Concentrates (APCs) for hard tissue regeneration in oral implantology, sinus floor elevation, peri-implantitis, socket preservation, and medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A Literature Review. *Biology (Basel).* 2022;11(9):1254. doi: 10.3390/biology11091254.
- Lopez-Jornet P, Sanchez Perez A, Amaral Mendes R, Tobias A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(8):1067-72. doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.004.
- Del Fabbro M, Gallezio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer.* 2015;51(1):62-74. doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.015.
- Rodriguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez RE. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(5):e595-600. doi: 10.4317/medoral.20980.
- Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(5):390-403. doi: 10.1016/j.oool.2018.06.007.
- Kim, J.-W., Kim, S.-J., & Kim, M.-R. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(9):854-9. doi:10.1016/j.bjoms.2014.07.256.
- Nørholt SE, Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac*

- Surg. 2016;45(10):1256-60. doi: 10.1016/j.ijom.2016.04.010.
27. Dincă O, Zurac S, Stăniceanu F, Bucur MB, Bodnar DC, Vlădan C, et al. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(3):961-4. PMID: 25329128.
28. Pelaz A, Junquera L, Gallego L, García-Consuegra L, Junquera S, Gómez C. Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(4):e320-6. doi: 10.4317/medoral.19458.
29. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncol.* 2012;48(5):469-74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.12.004.
30. Valente NA, Chatelain S, Alfonsi F, Mortellaro C, Barone A. Medication-Related osteonecrosis of the jaw: the use of leukocyte-platelet-rich fibrin as an adjunct in the treatment. *J Craniofac Surg.* 2019 Jun;30(4):1095-1101. doi: 10.1097/SCS.0000000000005475.
31. Fernando de Almeida Barros Mourão C, Calasans-Maia MD, Del Fabbro M, Le Drapper Vieira F, Coutinho de Mello Machado R, Capella R, et al. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020;121(1):84-89. doi: 10.1016/j.jormas.2019.02.011.
32. Maluf G, Caldas RJ, Silva Santos PS. Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(1):88-96. doi: 10.1016/j.joms.2017.06.004.
33. Gönen ZB, Yılmaz Asan C. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw using platelet-rich fibrin. *Cranio.* 2017;35(5):332-336. doi: 10.1080/08869634.2016.1203093.
34. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Simultaneous application of bone morphogenetic protein-2 and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. *J Oral Implantol.* 2016;42(2):205-8. doi: 10.1563/aaid-joi-D-14-00309.
35. Tsai LL, Huang YF, Chang YC. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with platelet-rich fibrin. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(7):585-6. doi: 10.1016/j.jfma.2015.10.005.
36. Maluf G, Pinho MC, Cunha SR, Santos PS, Fregnani ER. Surgery combined with lprf in denosumab osteonecrosis of the jaw: Case Report. *Braz Dent J.* 2016 ;27(3):353-8. doi: 10.1590/0103-6440201600662.
37. Soydan SS, Uckan S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(2):322-6. doi: 10.1016/j.joms.2013.07.027.
38. Hanna R, Dalvi S, Benedicenti S. Role of phototherapy-induced regenerative effect in management of medications-related osteonecrosis of jaws: a systematic review of clinical studies. PROSPERO 2021 CRD42021238175 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42021238175.
39. Bernaola-Paredes WE, Veronese HMR, Dias EMV, Bicudo LL, Camolesi GCV. Surgical approach associated with PRP or PRF, for treatment of MRONJ lesions. Which intervention performs more effectively to improve the healing process?. PROSPERO 2021 CRD42021238864 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42021238864.
40. Razavi P, Fekrazad R, Jafari A, Vescovi P. Efficacy of adjunctive photobiomodulation in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review. PROSPERO 2021 CRD42021252773 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42021252773.
41. Simpione G, Maluf G, Peralta-Mamani M, Santos P. Use of L-PRF as an adjuvant in the treatment of drug osteonecrosis of the jaw: systematic review. PROSPERO 2021 CRD42021273730 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42021273730.
42. Mastrogeorgiou M, Alqahtani F, Spartalis E, Kharazmi M. Use of leukocyte- and platelet-rich fibrin and bone morphogenetic proteins as an adjunct in surgical treatment for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive review. PROSPERO 2021 CRD42021292634 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42021292634.
43. Mohandas R, Singh M, Mohapatra S, Kheur S. Effectiveness of Leukocyte-rich, Platelet-rich Fibrin (L-PRF) for the management of medication-induced osteonecrosis of the jaws - a systematic review. PROSPERO 2023 CRD42023427069 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42023427069.
44. ClinicalTrials.gov. Surgical management of medication related osteonecrosis of the jaws with concentrated growth factor. [Internet] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2020 Aug 31; [about 1 screen]. Identifier NCT04531800. [cited 2024 Jul 2] Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04531800?cond=M RONJ&page=2&rank=11>.