

**Grado en ODONTOLOGÍA**

**Trabajo Fin de Grado**

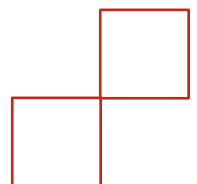
**Curso 2022-23**

**Eficacia de la terapia láser de baja intensidad  
como coadyuvante en el tratamiento quirúrgico  
de la osteonecrosis inducida por fármacos:  
Revisión sistemática.**

**Presentado por: [Gaia Violante](#)**

**Tutor: [Cristina Marzal Gamarra](#)**

**Campus de Valencia**  
Paseo de la Alameda, 7  
46010 Valencia  
[universidadeuropea.com](http://universidadeuropea.com)





## ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	1
2.	ABSTRACT .....	2
3.	PALABRAS CLAVES.....	3
4.	INTRODUCCIÓN.....	4
4.1.	Definición y generalidades .....	4
4.2.	Estadios .....	5
4.3.	Incidencia y factores de riesgo.....	7
4.4.	Tipo de fármacos asociados .....	9
4.5.	Etiopatogenia.....	11
4.6.	Protocolo de tratamiento.....	12
5.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS .....	17
6.	OBJETIVOS .....	20
7.	MATERIAL Y MÉTODO.....	21
7.1.	Identificación de la pregunta PICO .....	21
7.2.	Criterios de elegibilidad.....	22
7.3.	Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos....	23
7.4.	Proceso de selección de los estudios .....	25
7.5.	Extracción de datos .....	25
7.6.	Valoración de la calidad.....	26
7.7.	Síntesis de datos.....	27
8.	RESULTADOS .....	28
8.1.	Selección de estudios. Flow chart.....	28
8.2.	Análisis de las características de los estudios revisados .....	30
8.3.	Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo .....	34
8.4.	Síntesis resultados.....	35
9.	DISCUSIÓN.....	39
9.1.	Discusión sobre los resultados obtenidos.....	39
9.2.	Limitaciones del estudio.....	42
9.3.	Perspectivas futuras .....	43
10.	CONCLUSIÓN.....	46
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	47
12.	ANEXOS.....	54

## **LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS**

AAOMS: Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial

Anti-TKIs: Inhibidores de la tirosina quinasa

Anti-VEGF: Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular

BPs: Bisfosfonatos

CT: Controlled trials

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECC: Ensayo clínico controlado

EREs: Eventos relacionados con el esqueleto

FBM: Fotobiomodulación

IM: Intramuscular

IV: Intravenoso

LLLT: Terapia con láser de baja potencia

NPRS: Numeric pain rating scale

ONM: Osteonecrosis maxilar por fármacos

OPG: Osteoprotegerina

PO: Oral

RCT: Randomized controlled trials

VAS: Visual analogue scale

## 1. RESUMEN

**Introducción:** El efecto analgésico y antiinflamatorio de la fotobiomodulación hace que pueda ser preferible su uso en combinación con la cirugía respecto al tratamiento quirúrgico aislado para la cicatrización completa de los tejidos y la reducción de la sintomatología en pacientes con osteonecrosis inducida por fármacos. El objetivo fue evaluar la curación completa y la curación parcial conseguida con la cirugía convencional aislada versus cirugía combinada con terapia láser de baja intensidad (fototerapia).

**Material y método:** Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre la cicatrización de los tejidos y la reducción de la sintomatología con cirugía convencional o cirugía combinada con fototerapia en pacientes con osteonecrosis de los maxilares inducida por fármacos hasta diciembre de 2022.

**Resultados:** De 254 artículos potencialmente elegibles, 8 cumplieron con los criterios de inclusión: 4 estudios sobre el tratamiento quirúrgico convencional combinado con terapia láser de baja intensidad, 2 sobre el tratamiento quirúrgico aislado con antibióticos y 2 realizaban una comparativa de ambos grupos de tratamiento. En el grupo de la cirugía convencional aislada la media de la curación completa fue de 86.2% y la media de la curación parcial de 14.06 %. Para el grupo de la cirugía combinada con terapia láser de baja intensidad la media de la curación completa fue de 81.81 % y la media de la curación parcial fue de 91.93%.

**Conclusión:** A pesar de las limitaciones, la combinación del tratamiento quirúrgico y la fototerapia parece conseguir una mayor curación parcial y una menor curación completa de las lesiones necróticas tratadas en comparación con la cirugía aislada.

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** The analgesic and anti-inflammatory effect of photobiomodulation makes its use in combination with surgery preferable to isolated surgical treatment for the complete healing of tissues and the reduction of symptoms in patients with drug-induced osteonecrosis of the jaw. The objective was to evaluate the complete healing and partial healing achieved with conventional surgery alone versus surgery combined with low level laser therapy (phototherapy).

**Material and methods:** An electronic search was performed in the PubMed, Scopus and Web Of Science databases on tissue healing and the reduction of symptomatology with conventional surgery or surgery combined with phototherapy in patients with osteonecrosis of the jaws due to drugs until December 2022.

**Results:** Of 254 potentially eligible articles, 8 met the inclusion criteria: 4 studies on conventional surgical treatment combined with low level laser therapy, 2 on isolated surgical treatment with antibiotics and 2 comparing both treatment groups. In the group of conventional surgery alone, the mean complete cure was 86.2% and the mean partial cure was 14.06%. For the group of surgery combined with low intensity laser therapy, the mean complete cure was 81.81% and the mean partial cure was 91.93 %.

**Conclusion:** Despite the limitations, the combination of surgical treatment and phototherapy seems to achieve greater partial healing and less complete healing of the necrotic lesions treated compared to surgery alone.

### **3. PALABRAS CLAVES**

- I. Osteonecrosis
- II. Osteonecrosis of the jaw
- III. Medication related osteonecrosis of the jaw
- IV. Bisphosphonates
- V. Laser therapy
- VI. Low level laser therapy
- VII. Low laser therapy
- VIII. Photobiomodulation
- IX. Wound healing
- X. Partial healing
- XI. Complete healing
- XII. Surgery
- XIII. Surgical treatment

## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1 Definición y generalidades

En los últimos años se ha tenido un aumento de la esperanza de vida. Especialmente en los países más desarrollados la mortalidad en la tercera edad ha disminuido drásticamente (1). Con el envejecimiento progresivo de la población tienen lugar una serie de cambios fisiológicos que conllevan un aumento del riesgo de padecer enfermedades. Uno de estos grandes cambios ocurre a nivel óseo, con una pérdida de densidad ósea, dando lugar a una patología conocida como osteoporosis, que junto con distintos procesos oncológicos suelen conllevar el consumo de fármacos antirresortivos, principalmente bisfosfonatos o denosumab, y fármacos antiangiogénicos (2).

Los bifosfonatos y el denosumab se usan comúnmente en dosis más altas en pacientes oncológicos para prevenir eventos relacionados con el esqueleto (EREs). Mientras que se utilizan en dosis más bajas para tratar la osteoporosis (3).

En odontología, el uso de este tipo de medicamento puede ocasionar la aparición de una lesión denominada osteonecrosis de los maxilares por fármacos (4). La ONM es una enfermedad rara pero grave caracterizada por una o más lesiones óseas necróticas de al menos 8 semanas de duración. Puede afectar ambos maxilares, pero es más frecuente en el maxilar inferior (5). Se cree que esta prevalencia se debe a la menor vascularización y la mayor cantidad de hueso cortical presente en la mandíbula (6).

Es muy importante que el odontólogo sepa si el paciente está siendo tratado con medicamentos antirresortivos o antiangiogénicos, ya que la osteonecrosis suele ocurrir de forma espontánea, pero más a menudo como resultado de una cirugía ósea, como una extracción dental o una cirugía de implantes, antes o poco después de recibir tratamiento con bisfosfonatos o fármacos antirresortivos (5).



De acuerdo con la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial(AAOMS), se puede considerar que un paciente tiene osteonecrosis inducida por fármacos si se presentan todas las características siguientes:

1. Presencia de hueso expuesto o hueso que se puede sondear a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial durante un período de 8 semanas.
2. Tratamiento actual o previo con antirresortivos (bisfosfonatos o denosumab) o antiangiogénicos.
3. Ausencia de antecedentes de radioterapia en la mandíbula o enfermedad metastásica en la mandíbula (6).

Para facilitar el diagnóstico, existen signos y síntomas característicos de la enfermedad que nos hacen pensar que se trata de una osteonecrosis. Los más comunes son:

1. Dolor: Generalmente progresivo y persistente. En etapas avanzadas los pacientes pueden requerir analgésicos para controlar el dolor, pero en etapas tempranas pueden estar asintomáticos.
2. Supuración: Secreción de material purulento por algunas fístulas gingivales.
3. Exposición de hueso necrótico en el maxilar o en la mandíbula.

El tamaño de la exposición ósea puede ser de 0.5 a 2 cm de diámetro. Es importante considerar que algunos pacientes pueden presentar múltiples zonas expuestas simultáneamente (7).

#### 4.2 Estadios

En 2009, la AAOMS introdujo el sistema de estadiaje para la osteonecrosis de los maxilares, que posteriormente fue revisado en el 2014 para describir mejor todos los aspectos de las manifestaciones clínicas de la ONM (8).

Pacientes en riesgo:

Ausencia de hueso necrótico aparente en pacientes asintomáticos que han recibido terapia antirresortiva oral o intravenosa (7-9).

Estadio 0

Sin evidencia clínica de hueso necrótico bien por ser una lesión inicial o bien por tratarse de un estadio más avanzado en proceso de curación. Pacientes que presentan:

#### Síntomas inespecíficos

- Odontalgia no explicada por causa odontogénica.
- Dolor en el hueso de la mandíbula, que puede irradiar a la región de la articulación temporomandibular.
- Dolor sinusal, que puede estar asociado con inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar.
- Función neurosensorial alterada (7-9).

#### Hallazgos clínicos

- Movilidad dental no asociada a enfermedad periodontal.
- Hinchazón intraoral o extraoral.
- Fístula sin asociación a necrosis pulpar o lesión periodontal (7-9).

#### Hallazgos radiográficos

- Pérdida ósea alveolar o reabsorción no atribuible a la enfermedad periodontal crónica.
- No regeneración ósea tras extracción.
- Cambios en el patrón trabecular del hueso.
- Zonas osteroscleróticas que afectan a los huesos alveolares y/o el hueso basilar circundante.
- Espesamiento del ligamento periodontal (7-9).

### Estadio 1

Hueso expuesto necrótico o fístula proveniente del hueso en pacientes asintomáticos y sin evidencia de infección. Estos pacientes también pueden presentar hallazgos radiográficos mencionados para la etapa 0 (7-9).

### Estadio 2

Hueso expuesto necrótico o fístula proveniente del hueso, en pacientes sintomáticos con evidencia de infección. Estos pacientes pueden presentarse con los hallazgos radiográficos mencionados para el estadio 0 (7-9).

### Estadio 3

Hueso expuesto necrótico o fístula proveniente del hueso, en pacientes sintomáticos con evidencia de infección, y uno o más de los siguientes signos:

- Hueso necrótico expuesto que se extiende más allá de la región del hueso alveolar (borde inferior y ramus de la mandíbula, seno maxilar, y cigoma en el maxilar)
- Fractura patológica.
- Fístula extraoral.
- Comunicación orosinusal u oroantral.
- Osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o suelo del seno maxilar (7-9).

## 4.3. Incidencia y factores de riesgo

La etiología de la osteonecrosis inducida por fármacos es multifactorial, resultado de una combinación de factores locales y genéticos/sistémicos (10). (ver figura 1).

### 4.3.1. Factores locales

Los desencadenantes locales de la ONM incluyen traumatismos, causas naturales y enfermedades dentales preexistentes.

La extracción dental es la causa local más frecuente, seguida de la enfermedad periodontal, el roce provocado por una prótesis, la cirugía periodontal y los implantes dentales (10).

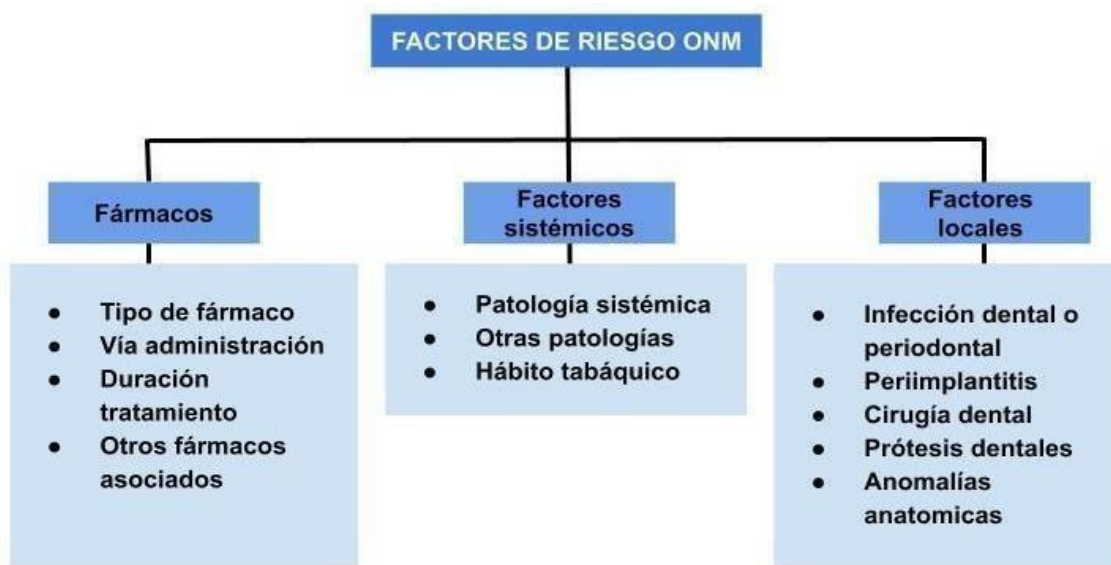
Además, las anomalías anatómicas como la presencia de torus palatino y mandibular, exostosis ósea y una cresta milohioidea pronunciada aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad (11).

#### 4.3.2. Factores relacionados con fármacos

Otros factores de riesgos están relacionados con el tipo de fármaco que toma el paciente, la vía de administración y la duración del tratamiento. Por supuesto, los pacientes tratados con bisfosfonatos orales o denosumab (60 mg cada 6 meses) presentan menos probabilidades de desarrollar la enfermedad que los tratados con bisfosfonatos intravenosos o denosumab (120 mg cada 4 semanas). En cuanto a la duración del tratamiento, los pacientes que desarrollan osteonecrosis inducida por fármacos son aquellos que han sido tratados con bisfosfonatos durante más de 3-5 años (7). Con respecto a otros fármacos, se ha demostrado que la combinación de corticosteroides con bisfosfonatos o denosumab aumenta el riesgo de ONM (5).

#### 4.3.3. Factores sistémicos

La progresión de la enfermedad también está influenciada por el tipo de enfermedad sistémica que presenta el paciente, ya que los pacientes con osteoporosis tratados con fármacos antirresortivos tienen un riesgo 100 veces menor que los pacientes con cáncer que reciben terapia antirresortiva (6).



**Fig.1.** Factores de riesgo de la ONM. Elaboración propia (12).

#### 4.4. Tipo de fármacos asociados

Los principales fármacos que provocan la aparición de osteonecrosis de los maxilares se dividen convencionalmente en los siguientes grupos:

##### 4.4.1. Antirresortivos: bifosfonatos

Los bifosfonatos se usan para tratar ciertas enfermedades esqueléticas, como la osteogénesis imperfecta y la enfermedad de Paget (5). Los bisfosfonatos intravenosos se utilizan para tratar pacientes con cáncer de mama, próstata, pulmón y mieloma múltiple. Por otro lado, los preparados orales se usan para el tratamiento de la osteoporosis (13). Estos medicamentos alteran el metabolismo óseo normal, afectando la actividad de los osteoblastos y osteoclastos y el proceso normal de formación y reabsorción ósea (14).

Los BP que contienen nitrógeno (pamidronate, alendronate, ibandronate, risedronate, zolendronato) son más efectivos (13), mientras que los bisfosfonatos libres de nitrógeno, como el etidronato, clodronato y el tiludronate tienen una potencia más baja.

El risedronato, ibandronato y alendronato son medicamentos orales que se usan principalmente en personas con osteoporosis. Mientras que el pamidronato y el zoledronato son 100-1000 veces más potentes que los bisfosfonatos libres de nitrógeno y pueden administrarse por vía intravenosa a pacientes con cáncer (5).

#### 4.4.2. Antirresortivos biológicos: denosumab

El denosumab es el principal antirresortivo biológico asociado con la osteonecrosis de los maxilares. Es un anticuerpo anti-RANKL con la misma función de la OPG producida por los osteoblastos. Inhibe la actividad osteoclástica y la resorción ósea. El denosumab está indicado para el tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades óseas malignas (15), aunque no se utiliza para tratar el mieloma múltiple (6).

A diferencia de los bisfosfonatos, el denosumab no se une de forma permanente a la matriz ósea, por lo que sus efectos pueden ser mínimos durante 12 a 24 meses después de suspender el tratamiento (5,6,15). La principal diferencia entre la ONM inducida por bisfosfonatos y la ONM inducida por denosumab es el momento de aparición. La osteonecrosis inducida por bisfosfonatos puede desarrollarse entre los 33 meses (cuando se administra por vía oral) y 48 meses (cuando se administra por vía intravenosa). Sin embargo, la osteonecrosis inducida por denosumab ocurre poco después de su administración (15).

#### 4.4.3. Antiangiogénicos: Anti-VEGF y Anti-TKIs

Los fármacos antiangiogénicos son agentes químicos o biológicos que reducen o previenen la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que puede provocar isquemia y, en última instancia, osteonecrosis en la mandíbula. Se utilizan principalmente en oncología para prevenir metástasis a través de la sangre y los ganglios linfáticos.

Los anti-VEGF (bevacizumab) y los anti-TKI (sunitinib) son los fármacos antiangiogénicos más utilizados y con alto riesgo de osteonecrosis en los maxilares (5,15).

#### 4.5. Etiopatogenia

En los últimos años, muchos autores han intentado explicar la patogenia de la ONM. Aunque aún se desconoce su mecanismo fisiopatológico exacto, existen varias hipótesis para explicar la patogenia de esta enfermedad. Algunas de las hipótesis más conocidas incluyen la inhibición del metabolismo óseo, las infecciones óseas y los trastornos vasculares (16).

##### 4.5.1. Inhibición de los osteoclastos

Los agentes antirresortivos, en particular los bisfosfonatos, provocan cambios a nivel óseo al aumentar la actividad de los osteoblastos y disminuir la actividad de los osteoclastos. Los osteoblastos están involucrados en el desarrollo de hueso nuevo, pero disminuyendo la actividad osteoclástica, queda una gran cantidad de hueso sin reabsorber que puede necrosarse e infectarse (7,17).

Además, estos fármacos tienen una alta afinidad de unión por la hidroxiapatita ósea, y cuando se unen al hueso, inhiben la disolución de los cristales de hidroxiapatita y la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos. Esto reduce el recambio óseo (7,13).

A diferencia de los bifosfonatos, el denosumab no induce apoptosis ni tiene afinidad por la hidroxiapatita, solo inhibe la proliferación de osteoclastos (7). Debido a la rápida remodelación de los huesos mandibulares y maxilares, especialmente del hueso alveolar, el riesgo de osteonecrosis en estas áreas es mayor que en otros huesos. A nivel del hueso alveolar, el grado de remodelado es 10 veces más rápido que en los huesos largos, dando lugar a una mayor acumulación de bisfosfonatos (17).

#### 4.5.2. Inhibición de la angiogénesis

Aunque se desconoce la etiología exacta, la inhibición de la angiogénesis puede considerarse como otra causa hipotética de la osteonecrosis de los maxilares, ya que la necrosis ósea se produce cuando hay una reducción del riego sanguíneo.

La inhibición de la angiogénesis o la reducción de los vasos sanguíneos puede aumentar la susceptibilidad a la infección y retardar la cicatrización y remodelación ósea después de una lesión. Los agentes causales son los bisfosfonatos y los fármacos antiangiogénicos, como los inhibidores de la tirosina cinasa (sunitinib) que bloquean la diferenciación de osteoclastos, y anti-VEGF (bevacizumab o rituximab) que bloquean la diferenciación de odontoblastos. Sin embargo, se cree que el denosumab no causa inhibición de la angiogénesis (7,17).

#### 4.5.3. Infección e inflamación

En la cavidad oral, el hueso expuesto está fuertemente colonizado por bacterias orales, y los actinomicetos se encuentran con mayor frecuencia en las lesiones de la ONM junto con hongos y virus (18). Muchos estudios confirman que la infección juega un papel importante en el desarrollo de la ONM, aunque esta hipótesis no ha sido del todo aclarada (13). La presencia de bacterias provoca un cambio en el equilibrio de la microbiota y, como consecuencia, la producción de algunas citoquinas y del factor RANKL, que es el responsable de la alteración en el recambio óseo (7). Se cree que los maxilares son más susceptibles a las infecciones porque solo tienen un mucoperiostio delgado que los separa de los patógenos orales, mientras que otros huesos están protegidos por piel y tejido blando grueso (17).

#### 4.6. Protocolo de tratamiento

Las estrategias terapéuticas utilizadas para tratar la ONM siguen siendo controvertidas y desafiantes.

Según la AAOMS, los objetivos del tratamiento de la osteonecrosis inducida por fármacos deben ser aliviar el dolor, controlar la infección de los



tejidos blandos y duros, prevenir la progresión de la osteonecrosis y optimizar la calidad de vida del paciente (19-23).

Los principales tratamientos actuales son:

- (a) Procedimiento no invasivo: Tratamiento médico con antibióticos y/o antisépticos.
- (b) Procedimiento invasivo: Abordaje quirúrgicos.
- (c) Una combinación de los dos: Cirugía más uno de los procedimientos no invasivos (20).

Varios estudios han demostrado que el tratamiento debe ser específico para cada estadio de la osteonecrosis, con tratamiento conservador para los estadios 0 y 1, cirugía mínimamente invasiva para el estadio II y cirugía radical para el estadio III (21). Sin embargo, también se argumenta que el tratamiento conservador se puede utilizar en cualquier estadio (17). Además de los tratamientos convencionales, se han propuesto varios tratamientos, que incluyen la oxigenoterapia hiperbárica, la ozonoterapia, los concentrados autólogos de plaquetas y la terapia con láser de bajo nivel, que se analiza en los siguientes párrafos. Según algunos autores, estos enfoques inusuales pero complementarios pueden usarse en combinación con cirugía o terapia médica para acelerar el proceso de curación (22).

#### 4.6.1. Tratamiento conservador

Los enfoques de tratamiento conservador incluyen el mantenimiento de una higiene oral óptima, el manejo de la enfermedad dental y periodontal, el uso de enjuagues bucales antisépticos (p. ej., clorhexidina al 0,12%) y el tratamiento con antibióticos sistémicos (23). La penicilina, la amoxicilina y el metronidazol, o una combinación de los mismos, parecen ser los antibióticos sistémicos más utilizados en pacientes con ONM, aunque se desconocen los más efectivos y no se ha determinado la dosis exacta de cada antibiótico (17).

El tratamiento conservador puede evitar que la enfermedad progrese a estadios más avanzados y reducir la posibilidad de un tratamiento quirúrgico. Además puede aliviar la herida, así que en caso de cirugía, el tratamiento sea lo menos invasivo posible (17).

#### 4.6.2. Tratamiento quirúrgico

La intervención quirúrgica es necesaria cuando la enfermedad progresa y el dolor y la infección no pueden controlarse únicamente con un tratamiento conservador (22). El tratamiento quirúrgico es necesario cuando se encuentra tejido necrótico crónico que interfiere con la cicatrización de la herida, sirve para aliviar el dolor y, en última instancia, para la resolución de la ONM (24). El tratamiento quirúrgico siempre se asocia a terapia antibiótica y a enjuagues bucales con clorhexidina al 0.12% 3 veces al día y se realiza bajo anestesia local o general, según la extensión, localización y accesibilidad de la lesión (7,22).

Los enfoques quirúrgicos para la ONM incluyen:

- Curetaje: Consiste en la remoción de fragmentos óseos necróticos.
- Secuestrectomía: Consiste en la extirpación de tejido necrótico desprendido del hueso adyacente.
- Desbridamiento: Consiste en eliminar el tejido necrótico y profundizar en el hueso subyacente hasta alcanzar un hueso viable bien vascularizado.
- Resección mandibular marginal o segmentaria: La resección marginal consiste en conservar un margen de seguridad de hueso sano para asegurar un soporte funcional y estético. Mientras que la resección segmentaria consiste en retirar todo el tejido necrótico hasta bordes hemorrágicos y de apariencia sana (7,22).

El desbridamiento de los tejidos, el curetaje del hueso y la secuestrectomía pertenecen al tratamiento quirúrgico conservador. La resección con o sin injerto micro vascularizado pertenece al tratamiento quirúrgico agresivo (20).

Las áreas necróticas pequeñas se pueden tratar de forma conservadora o con procedimientos quirúrgicos moderados, como el desbridamiento, mientras que las áreas extensas y múltiples sugieren un tratamiento quirúrgico más agresivo, es decir, la resección ósea (25).

#### 4.6.3. Terapia láser de baja intensidad

La terapia láser de baja intensidad, más recientemente llamada fotobiomodulación, sola o en combinación con otros tratamientos, ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de la ONM. Esta estrategia innovadora tiene varios efectos positivos que incluyen alivio del dolor, cicatrización de heridas, regeneración ósea y formación de colágeno (26,27), por lo que se ha aplicado en muchos campos de la medicina (28).

En cuanto al mecanismo de acción, la fotobiomodulación genera un aumento de la secreción de factores de crecimiento y de la diferenciación de las células madre durante la regeneración ósea. Además, induce la proliferación, migración y diferenciación de los osteoblastos e incrementa la formación del hueso (28). Los láseres de baja intensidad irradian cada punto durante 30-60 segundos con una densidad de potencia de 5-150 mW/cm<sup>2</sup>. Para que el PBM sea eficaz, los parámetros de irradiación, como la densidad de potencia, el punto de irradiación y el tiempo de tratamiento, deben ajustarse al intervalo de dosis de bioestimulación (27).

La fotobiomodulación tiene un carácter preventivo, de hecho, en los pacientes en riesgo, se cree que el tratamiento con antibióticos y LLLT es efectivo en la prevención de la ONM, ya que el láser promueve el proceso de curación alveolar y reduce los signos y síntomas asociados con la extracción dental (27,29). Los efectos de la terapia con láser de alta intensidad incluyen vasodilatación, mejora de la circulación sanguínea y drenaje linfático, activación de neutrófilos y fibroblastos y un mayor umbral para la estimulación de los nociceptores.

Se ha demostrado que el efecto analgésico de la fotobiomodulación está relacionado con el aumento de la producción de endorfinas endógenas. Mientras que el efecto antiinflamatorio está relacionado con la potenciación de la acción de los macrófagos y la reducción del edema local por láser de baja potencia (27).

## 5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

### JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de la osteonecrosis inducida por fármacos sigue siendo un tema controvertido dentro de la comunidad de cirugía oral y maxilofacial. Hasta ahora, el tratamiento se ha centrado principalmente en un enfoque sintomático (30).

El tratamiento quirúrgico está indicado para pacientes que no responden o es poco probable que respondan a enfoques conservadores (23), e incluye la resección mandibular, la secuestrectomía, el curetaje y el desbridamiento. La cirugía puede detener la progresión de la enfermedad y curar la mucosa por completo, con una tasa de éxito superior al 90% (31). Además de las opciones de tratamiento quirúrgico y conservador establecidas, se están investigando varias terapias complementarias para promover la cicatrización de los tejidos. Ejemplos de estas son la terapia con láser de bajo nivel, la terapia con ozono y/o la aplicación de plasma rico en plaquetas a las heridas quirúrgicas (23).

En los últimos años, el uso de láser de baja intensidad se ha generalizado debido a los efectos positivos sobre la cicatrización de los tejidos.

Este método no invasivo, con sus efectos antibacterianos y bioestimuladores en tejidos blandos y duros, se considera una terapia complementaria prometedora para la osteonecrosis, ya que modula el metabolismo celular, mejora la cicatrización de heridas y reduce el dolor (31).

Según varios estudios, tanto los enfoques médicos tradicionales como los quirúrgicos pueden optimizarse agregando terapias adyuvantes, con el fin de mejorar el proceso de curación.

Existen diversas revisiones sistemáticas sobre el tratamiento de la osteonecrosis inducida por fármacos (21-23,32); Sin embargo, además de la terapia con láser de baja potencia, estas revisiones también incluyeron otros

tipos de terapia adyuvante, como los concentrados autólogos plaquetarios, la oxigenoterapia hiperbárica y ozonoterapia, con o sin cirugía (32,22). La mayoría de las revisiones sistemáticas de la literatura combinan la fotobiomodulación con la cirugía asistida por láser además del tratamiento quirúrgico convencional (32-34), mientras que otras tratan la terapia láser de baja potencia como un tratamiento conservador aislado, utilizado principalmente en pacientes que no requieren tratamiento quirúrgico para resolver la ONM (35).

La osteonecrosis inducida por fármacos se está convirtiendo en un problema cada vez más frecuente en las clínicas dentales, de hecho, los bifosfonatos son uno de los 19 fármacos más prescritos en todo el mundo (4).

Se ha decidido realizar esta revisión sistemática dado el importante papel que tiene el odontólogo en esta patología y las repercusiones que ésta puede tener tanto a nivel estético como funcional afectando negativamente a la calidad de vida de las personas, sobre todo en los estadios más avanzados.

Hoy en día existen diferentes tratamientos disponibles para la resolución de la osteonecrosis: esta revisión sistemática se ha centrado en el tratamiento quirúrgico porque se adopta en las fases más avanzadas de la enfermedad, en las que el paciente presenta síntomas más graves. Además, se ha elegido complementarlo con la terapia láser porque en los casos en que la cirugía aislada no consigue una curación completa, el láser permite, gracias a sus propiedades, reducir los síntomas y mejorar el estado del paciente.

Por lo tanto, se consideró apropiado realizar una revisión sistemática de la literatura que evalúe el tratamiento quirúrgico combinado con fototerapia y el tratamiento quirúrgico aislado, para analizar la cicatrización de los tejidos y el alivio de los síntomas logrados.

## **HIPÓTESIS**

La hipótesis de trabajo de nuestro estudio considera que, en pacientes con osteonecrosis inducida por fármacos, el tratamiento quirúrgico combinado con la fototerapia (láser de baja intensidad) conseguirá una mejor cicatrización de los tejidos y una mayor reducción de la sintomatología en comparación al tratamiento quirúrgico aislado.

## **6. OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

1. Evaluar la cicatrización completa de los tejidos y la resolución de la sintomatología con el tratamiento quirúrgico combinado con fototerapia respecto al tratamiento quirúrgico aislado.

### **Objetivo secundario**

1. Evaluar la reducción de la sintomatología y la transición de un estadio superior a un estadio inferior de la enfermedad con el tratamiento quirúrgico combinado con fototerapia respecto al tratamiento quirúrgico aislado.



## 7. MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalyses) (36).

### 7.1. Identificación de la pregunta PICO

Como base de datos se utilizaron Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para buscar artículos sobre pacientes con osteonecrosis inducida por fármacos que fueron tratados con tratamiento quirúrgico combinado con fototerapia versus tratamiento quirúrgico aislado, publicados hasta diciembre de 2022 para responder a la siguiente pregunta: ¿En pacientes con osteonecrosis inducida por fármacos, el tratamiento quirúrgico combinado con la fototerapia (láser de baja intensidad) es más efectivo en la cicatrización completa de los tejidos y en la reducción de la sintomatología respecto al tratamiento quirúrgico aislado?

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

- **P** (población): Pacientes con osteonecrosis de los maxilares inducida por fármacos.
- **I** (intervención): Tratamiento quirúrgico combinado con terapia láser de baja intensidad.
- **C** (comparación): Tratamiento quirúrgico aislado.
- **O** (resultados):
  - O1: Curación completa
  - O2: Curación parcial

## 7.2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados controlados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, estudios sobre un caso y serie de casos; estudios sobre individuos humanos, sin restricción sobre el tamaño de la muestra; Artículos en inglés y español; Publicados hasta diciembre de 2022.
- **Tipo de paciente:** Pacientes con osteonecrosis inducida por fármacos, que requieren tratamiento quirúrgico además de la terapia médica con antibióticos y antisépticos.
- **Tipo de intervención:** Tratamiento quirúrgico convencional que incluye curetaje, secuestrectomía , desbridamiento y resección ósea combinado a terapia láser de baja intensidad, con seguimiento mínimo de 3-6 meses.
- **Tipo de Control:** Tratamiento quirúrgico convencional que incluye curetaje, secuestrectomía, desbridamiento y resección ósea.
- **Tipos de variables de resultados:** Estudios que presentan como variable principal la curación completa de la osteonecrosis, que se puede definir como cicatrización completa de los tejidos sin hueso expuesto necrótico y/o fístula (estadio 0). Otra variable de resultados es la curación parcial. Por curación parcial queremos decir el paso de un estadio superior de la osteonecrosis a otro inferior con reducción de la sintomatología, en particular del dolor.

En cuanto a los criterios de exclusiones, fueron descartados estudios experimentales in vitro y en animales, informes de expertos, cartas o comentarios al editor, revisiones y metaanálisis. Además fueron desechados artículos que no precisan los parámetros y el tiempo de irradiación de fototerapia.

### 7.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Se realizó una búsqueda automatizada en las tres bases de datos mencionadas anteriormente: (PubMed, Scopus y Web of Science), utilizando las siguientes palabras clave:

“osteonecrosis”, “osteonecrosis of the jaw”, “medication related osteonecrosis of the jaw”, “laser therapy”, “low level laser therapy”, “low laser therapy”, “phototherapy”, “photobiomodulation”, “photostimulation”, “surgical treatment”, “curettage”, “debridement”, “sequestrectomy”, “bone resection”, “wound healing”, “pain”, “partial healing”, “complete healing”.

Todas las palabras claves y los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) fueron combinados a través de operadores booleanos AND, OR y NOT.

La búsqueda en Medline-PubMed fue la siguiente: (((((((Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw[MeSH Terms]) OR (Osteonecrosis[MeSH Terms])) OR (osteonecrosis of the jaw)) OR (medication related osteonecrosis of the jaw)) OR (bisphosphonate)) AND (((((((Low-Level Light Therapy[MeSH Terms]) OR (Laser Therapy[MeSH Terms])) OR (low laser therapy)) OR (low level laser therapy)) OR (Phototherapy[MeSH Terms])) OR (Lasers, Semiconductor[MeSH Terms])) OR (laser diode)) OR (photobiomodulation)) OR (photostimulation))) AND (((((((Oral Surgical Procedures[MeSH Terms]) OR (Surgical Procedures, Operative[MeSH Terms])) OR (Surgery, Oral[MeSH Terms])) OR (surgical treatment)) OR (Curettage[MeSH Terms])) OR (Debridement[MeSH Terms])) OR (sequestrectomy)) OR (bone resection)) ) OR (laser surgery)) OR (laser-assisted surgery))) AND (((Pain[MeSH Terms]) OR (Wound Healing[MeSH Terms])) OR (complete healing)) OR (partial healing)) OR (improvement)).

La búsqueda en SCOPUS fue la siguiente: (ALL ("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw" OR "Osteonecrosis" OR osteonecrosis AND of AND the AND jaw OR medication AND related AND osteonecrosis

AND of AND the AND jaw OR bisphosphonate) AND ALL ("Low-Level Light Therapy" OR "Laser Therapy" OR low AND laser AND therapy OR low AND level AND laser AND therapy OR "Phototherapy" OR "Lasers, Semiconductor" OR laser AND diode OR photobiomodulation OR photostimulation) AND ALL ("Oral Surgical Procedures" OR "Surgical Procedures, Operative" OR "Surgery, Oral" OR surgical AND treatment OR "Curettage" OR "Debridement" OR sequestrectomy OR bone AND resection OR laser AND surgery OR laser-assisted AND surgery) AND ALL ("Pain" OR "Wound Healing" OR complete AND healing OR partial AND healing OR improvement)).

La búsqueda en WEB OF SCIENCE fue la siguiente:  
(((TS=(Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw OR Osteonecrosis OR osteonecrosis of the jaw OR medication related osteonecrosis of the jaw OR bisphosphonate)) AND TS=(Low-Level Light Therapy OR Laser Therapy OR low laser therapy OR low level laser therapy OR Phototherapy OR Lasers, Semiconductor OR laser diode OR photobiomodulation OR photostimulation)) AND TS=(Oral Surgical Procedures OR Surgical Procedures, Operative OR Surgery, Oral OR surgical treatment OR Curettage OR Debridement OR sequestrectomy OR bone resection OR laser surgery OR laser-assisted surgery)) AND TS=(Pain OR Wound Healing OR complete healing OR partial healing OR improvement).

En la Tabla 1 incluida en el apartado de Anexos se muestra el resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Para identificar los estudios elegibles que pueden haberse perdido en la búsqueda inicial, completamos la búsqueda revisando las referencias enumeradas en la bibliografía de cada estudio.

Por otra parte, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de la siguientes revista: Research, Society and Development Journal.

Al final, se realizó una búsqueda cruzada de artículos potencialmente interesantes para el análisis y los estudios duplicados se eliminaron de la revisión.

#### 7.4. Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección de los estudios se llevó a cabo en tres etapas y fue realizado por dos revisores (GV, MVR). En la primera etapa, se filtró a través de títulos para eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa, se realizó el cribado por los resúmenes y los artículos se seleccionaron según el tipo de ensayo, el tipo de intervención, el tamaño de la muestra y las variables de resultado. En la tercera etapa, se filtró por lectura de texto completo teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión previamente elegidos.

Los desacuerdos entre los revisores se resolvieron mediante discusión en cada etapa y cuando fue necesario, un tercer revisor fue consultado.

El grado de acuerdo respecto a la inclusión de los estudios potenciales fue calculado por k-stadistics (Cohen kappa test) para la segunda y la tercera etapa de selección.

#### 7.5. Extracción de datos

Las informaciones extraídas de los estudios fue ordenada en tablas según el tipo de tratamiento (quirúrgico aislado o en combinación con fototerapia), autores y año de publicación del artículo, tipo de estudio (serie de casos, ensayo clínico aleatorizados controlados), tamaño de la muestra, estadio de la osteonecrosis (0,1,2,3), tipo de procedimiento quirúrgico (curetaje, desbridamiento, secuestrectomía), fármaco que toma el paciente (antirresortivo, antiangiogénico), patología sistémica concomitante (osteoporosis, mieloma múltiple, cáncer), números de sesiones de fototerapia, tiempo de seguimiento, parámetros de irradiación de la fototerapia, curación completa: cicatrización completa de los tejidos (Estadio 0) y curación parcial: transición de un estadio superior a uno inferior de la ONM.

### Variable principal:

- Curación completa: Tras finalizar el tratamiento y transcurrido el periodo de seguimiento mínimo (3-6 meses), de un estadio más avanzado de la enfermedad se pasa al estadio 0, con ausencia de hueso expuesto necrótico y/o fístula.

### Variable secundaria:

- Curación parcial: Tras finalizar el tratamiento y transcurrido el periodo de seguimiento mínimo (3-6 meses), hay una reducción de la sintomatología y se pasa de uno estadio superior de la osteonecrosis a otro inferior.

## 7.6. Valoración de la calidad

Para analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos dos revisores (GV,MVR) evaluaron el riesgo de sesgo.

Para evaluar la calidad de los ensayos clínicos controlados aleatorios se utilizó el Manual Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones se consideraron de "bajo riesgo de sesgo" si cumplían con todos los criterios, "alto riesgo de sesgo" si uno o más criterios no se cumplían y "sesgo incierto" debido a una falta de datos disponibles o posible incertidumbre de sesgo. Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (37); se consideró "bajo riesgo de sesgo" en el caso de una puntuación de estrellas >6 y "alto riesgo de sesgo" en el caso de una puntuación ≤ 6. Mientras que los estudios de series de casos se evaluaron mediante la escala MOGA.

El grado de acuerdo entre los examinadores para la evaluación de la calidad metodológica se obtuvo mediante la prueba kappa de Cohen según la escala propuesta por Landis y Koch (38).

## 7.7. Síntesis de datos

Para resumir y comparar las variables de resultado de estudios diferentes, las medias de los valores de las variables principales se agruparon por grupo de estudio.

Dado que las medias encontradas en los estudios analizados procedían de muestras con diferentes números de zonas afectadas y tratadas, para obtener resultados más representativos, fue necesario calcular la media ponderada además de la media aritmética. Esto se hizo para todas las variables de resultado analizadas y para cada uno de los grupos de estudio; esto es grupo de tratamiento quirúrgico aislado y grupo de tratamiento quirúrgico combinado con fototerapia.

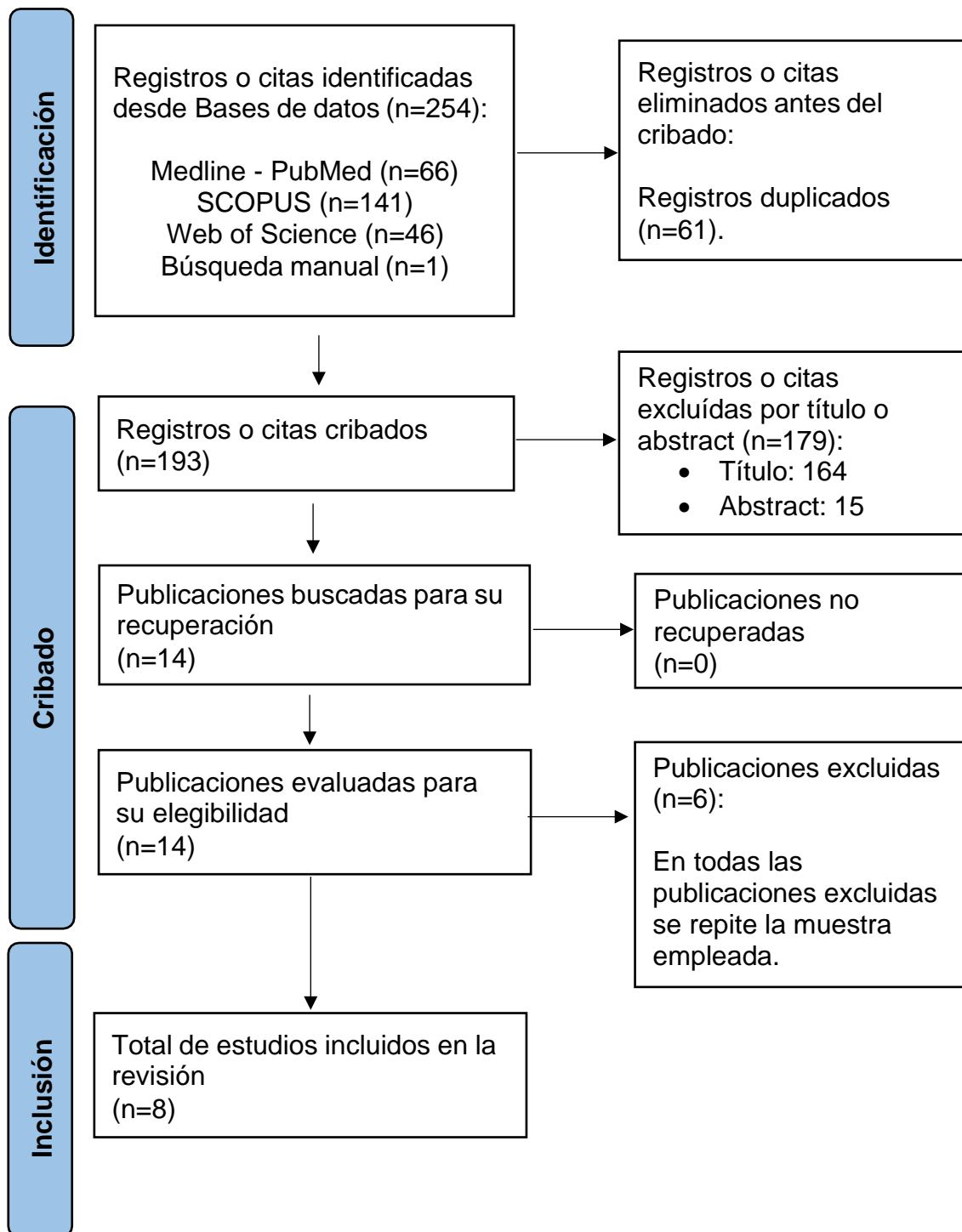
## 8. RESULTADOS

### 8.1 Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 254 artículos del proceso de búsqueda inicial. Medline - PubMed (n=66), SCOPUS (n=141) y Web of Science (n=46). Además, se obtuvo 1 estudio adicional a través de la búsqueda manual. De estas publicaciones, 14 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 8 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 2). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 2.

El valor k para el acuerdo Inter-examinador sobre la inclusión de los estudios fue de 0.9 (títulos y resúmenes) y 1 (textos completos) lo que indica un acuerdo "bueno" y "completo", respectivamente, según los criterios de Landis y Koch (38).





**Fig. 2.** Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

**Tabla 2** : Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

<b>Autor. Año</b>	<b>Publicación</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Vescovi y cols. (39) 2014	International Journal of Dentistry	Se repite la muestra empleada
Vescovi y cols. (40) 2012	Oral Pathol Med	Se repite la muestra empleada
Vescovi y cols. (41) 2012	Journal of Osteoporosis	Se repite la muestra empleada
Vescovi y cols. (42)2007	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	Se repite la muestra empleada
Vescovi y cols. (43)2008	Photomedicine and Laser Surgery	Se repite la muestra empleada
Vescovi y cols. (44)2010	Lasers Med Sci	Se repite la muestra empleada

## 8.2 Análisis de las características de los estudios revisados

De los 8 artículos incluidos en la presente revisión, 4 artículos describían el tratamiento quirúrgico convencional combinado con terapia láser de baja intensidad (45-48), 2 el tratamiento quirúrgico aislado con antibióticos (49,50) y 2 realizaban una comparativa de ambos grupos de tratamiento (51,52).

1 artículo fue controlado aleatorizado (50), 2 fueron ensayos clínicos controlados no aleatorizados (49,52), 2 serie de casos (46,51) y 3 estudios de un caso (45,47,48).

Se trataron un total de 181 pacientes: 116 con cirugía convencional y 65 con cirugía convencional y fototerapia. Se evaluaron un total de 208 lesiones necróticas: 138 tras tratamiento quirúrgico y 70 tras tratamiento quirúrgico y láser de baja intensidad.

**Tabla 3:** Características de los estudios revisados.

		<b>CIRUGÍA</b>	<b>CIRUGÍA + LLLT</b>	<b>Total</b>
Tipo de estudio	Serie de casos	1	2	3
	Estudio de un caso	0	3	3
	ECC	2	1	3
	ECA	1	0	1
N° pacientes (rango mínimo- máximo)		10-85	1-45	1-85
N° lesiones necróticas tratadas		4-107	1-45	1-107
Tipo de láser	Nd: YAG	0	2	2
	GaAIAs	0	4	4
Localización de la lesión	Mandíbula	4	10	14
	Maxila	6	7	13
Estadio de la ONM	Estadio I	12	13	25
	Estadio II	74	63	137
	Estadio III	38	6	44

ECC: Ensayo clínico controlado; ECA: Ensayo clínico controlado aleatorizado.

Todos los estudios trataron pacientes con bisfosfonatos, específicamente ácido zoledrónico intravenoso en 4 estudios separados (45-47,50). En otros 2 estudios (51,52), los pacientes recibieron corticosteroides además de bisfosfonatos. Aparte de los fármacos, se especifica la patología sistémica concomitante que afecta a la muestra de cada artículo o simplemente a un porcentaje de la muestra: diabetes (51,52); osteoporosis (48,51); mieloma múltiple (46) y cáncer (45-47, 49,51).

El tiempo de seguimiento varía de 3 meses hasta un máximo de 54 meses, a excepción de un artículo en el que no se hace referencia al tiempo de seguimiento (48). En tres estudios tras el tratamiento quirúrgico se realizaron 5 sesiones de fototerapia (45,46,51), en un estudio 8 sesiones (52), en uno 6 sesiones (48) y en otro 13 sesiones (47) .

Vescovi y cols. (52) y Manfredi y cols. (51) utilizaron el Nd: YAG de 1064nm como láser de baja intensidad, mientras que en los otros 3 artículos los autores utilizaron el láser diodo GaAlAs con una longitud de onda de 808nm (46-48) excepto por Da Guarda y cols. que emplearon el láser diodo GaAlAs con una longitud de onda de 860nm (45). Tanto en los estudios que describían el tratamiento quirúrgico aislado como en los artículos donde se describe el tratamiento quirúrgico combinado con terapia laser de baja intensidad, el tratamiento incluye una terapia farmacológica con antibióticos y enjuagues bucales antibacterianos (ver tabla 4.).

En cuanto al tipo de tratamiento quirúrgico, casi ninguno de los estudios seleccionados especifica sólo uno de los diversos abordajes disponibles. Se habla en general de un tratamiento quirúrgico convencional que va desde un simple desbridamiento quirúrgico hasta una resección mandibular dependiendo del estadio y el tamaño de la lesión.

Dos artículos recomendaron la interrupción de la terapia con bisfosfonatos antes del tratamiento quirúrgico (46, 49), mientras que Atalay y cols. prescribieron la interrupción de los fármacos durante 6 meses después de la cirugía (50). En los artículos restantes los pacientes continuaron la terapia con bisfosfonatos durante todo el tratamiento (45, 47, 48, 51, 52). En el estudio de Manfredi y cols. (51) se registró la suspensión de los bisfosfonatos para 7 de las 22 lesiones tratadas.

Varios artículos reportaron el número de pacientes con osteonecrosis en estadio I, II o III, siendo el estadio II el más común de todos (46,47,49-52).

Da Guarda y cols.(45) y Da Silva Souza y cols.(48) no especificaron el estadio de la osteonecrosis en los pacientes analizados en sus estudios.

Solo cuatro artículos reportaron la localización de la lesión tratada (maxilar o mandibular) (46-48,50), y de las 27 lesiones necróticas tratadas en estos artículos, 14 se ubicaron en la mandíbula y 13 en el maxilar.

**Tabla 4:** Características de los estudios revisados.

Artículos	Antibióticos	Enjuagues bucales antibacterianos	Días
Vescovi y cols. (52)	Amoxicilina PO 1g 2 veces al día. Metronidazol PO 250 mg 2 veces al día.	Clorhexidina (0,20%). Peróxido de hidrógeno (3%) 2-3 veces al día	15
Altay y cols. (46)	Amoxicilina/ ácido clavulánico 1000 mg PO, 2 veces al día. Clindamicina 150mg PO, 4 veces al días	Digluconato de clorhexidina (0,12%). Clorhidrato de bencidamina (0.15%).	7
Favia y cols. (49)	Metronidazol 500 mg PO, 2 veces al día. Ceftriaxona 1g/IM. al día.	Clorhexidina.	8
Atalay y cols. (50)	Amoxicilina/ ácido clavulánico 1000mg PO, 2 veces al día. Metronidazol PO 500mg 2 veces al día.	Gluconato de clorhexidina (0,2%).	10
Rodriguez-Sanchez y cols. (47)	Clindamicina 1200mg/día	-	14
Da Silva Souza y cols. (48)	Clindamicina 300mg PO cada 6 horas	Clorhexidina 0.2%	15
Manfredi y cols. (51)	Amoxicilina PO 1g 2 veces al día. Metronidazol PO 250mg 2 veces al día.	-	15
Da Guarda y cols. (45)	Amoxicilina 500mg cada 6 horas	-	10

PO: Oral; IM: Intramuscular

### 8.3. Evaluación de la calidad metodología y riesgo de sesgo

Para los ensayos clínicos controlados aleatorizados y no aleatorizados un alto riesgo de sesgo fue considerado en los 3 estudios (Tabla 5).

Para los estudios de series de casos y los estudios sobre un caso un alto riesgo de sesgo fue considerado por la propia naturaleza del tipo de estudio (Tabla 6 en Anexos). El sesgo de selección (ocultación de la asignación) y el sesgo de detección (cegamiento evaluación de resultados ) fueron los ítems de mayor riesgo de sesgo.

El valor k (Cohen kappa test) sobre el acuerdo entre los revisores de la calidad metodológica fue de 0.9 según la escala de Landis & Koch (38).

**Tabla 5.** Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva(sesgo informe)	Otros sesgos
Atalay y cols. 2011 (50)	+	-	-	+	+	+
Favia y cols. 2018 (49)	-	-	-	+	+	+
Vescovi y cols. 2012 (52)	-	-	-	+	+	+

## 8.4 Síntesis de resultados

### 8.4.1 Curación completa

Cuatro estudios informaron datos sobre la curación completa lograda por las lesiones tratadas con la cirugía convencional aislada (49-52), y seis con la cirugía combinada con terapia láser de baja intensidad (45-48,51,52).

En cuanto a la cirugía aislada, de las 138 lesiones necróticas tratadas, 119 mostraron curación completa (estadio 0) después del tratamiento. Mientras que con el tratamiento combinado (cirugía +LLLTT), de las 66 lesiones necróticas tratadas, se reportaron 54 en estadio 0.

La media fue respectivamente 86.2% para los estudios sobre el tratamiento quirúrgico versus 81.81% para los estudios en el que se combinaba la cirugía con la fototerapia.

Los resultados descriptivos sobre la curación completa de las lesiones necróticas tratadas se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7:** Resultados descriptivos de la curación completa en las lesiones necróticas tratadas con cirugía convencional VERSUS cirugía combinada con fototerapia.

<b>Autores</b>	<b>N° lesiones necróticas tratadas</b>	<b>Curación completa/ lesiones completamente curadas</b>	<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>
<b>ESTUDIOS CIRUGÍA</b>			
Vescovi y cols. (52)	17	9	6-24
Favia y cols. (49)	107	102	18
Atalay y cols. (50)	10	4	6
Manfredi y cols. (51)	4	4	6
<b>TOTAL</b>	<b>138</b>	<b>119</b>	
<b>TOTAL media ponderada (%)</b>		<b>80.6</b>	
<b>TOTAL media (%)</b>		<b>86.2</b>	
<b>ESTUDIOS CIRUGÍA + LLLT</b>			
Altay y cols. (46)	11	11	6-25
Vescovi y cols. (52)	45	33	6-54
Rodriguez-Sanchez y cols. (47)	2	2	3-12
Da Silvia Sauza y cols. (48)	1	1	-
Manfredi y cols. (51)	6	6	6
Da Guarda y cols. (45)	1	1	12
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>	<b>54</b>	
<b>TOTAL media ponderada (%)</b>		<b>24.9</b>	
<b>TOTAL media (%)</b>		<b>81.81</b>	



#### 8.4.2 Curación parcial

Solo tres estudios informaron datos sobre la curación parcial, es decir, alivio de la sintomatología y transición de un estadio superior a otro inferior de la enfermedad, lograda por las lesiones tratada con la cirugía convencional aislada (49,51,52), y tres con la cirugía combinada con terapia láser de baja intensidad (46,51,52).

En cuanto a la cirugía aislada, de las 128 lesiones necróticas tratadas, 18 mostraron curación parcial después del tratamiento. Mientras que con el tratamiento combinado (cirugía +LLLT), de las 62 lesiones necróticas tratadas, 57 mostraron una curación parcial. Favia y cols (49) reportaron una reducción de estadio de ONM en 5 lesiones desde un estadio III hasta un estadio I.

La media fue respectivamente 14.06% para los estudios sobre el tratamiento quirúrgico versus 91.93% para los estudios en el que se combinaba la cirugía con la fototerapia.

Los resultados descriptivos sobre la curación parcial de las lesiones necróticas tratadas se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8:** Resultados descriptivos de la curación parcial en las lesiones necróticas tratadas con cirugía convencional VERSUS cirugía combinada con fototerapia.

<b>Autores</b>	<b>N° lesiones necróticas tratadas</b>	<b>Curación parcial/ números de lesiones mejoradas</b>	<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>
<b>ESTUDIOS CIRUGÍA</b>			
Vescovi y cols. (52)	17	9	6-24
Favia y cols. (49)	107	5	18
Manfredi y cols. (51)	4	4	6
<b>TOTAL</b>	<b>128</b>	<b>18</b>	
<b>TOTAL media ponderada (%)</b>		<b>5.5</b>	
<b>TOTAL media (%)</b>		<b>14.06</b>	
<b>ESTUDIOS CIRUGÍA + LLLT</b>			
Altay y cols. (46)	11	11	6-25
Vescovi y cols. (52)	45	40	6-54
Manfredi y cols.(51)	6	6	3-12
<b>TOTAL</b>	<b>62</b>	<b>57</b>	
<b>TOTAL media ponderada (%)</b>		<b>31.5</b>	
<b>TOTAL media (%)</b>		<b>91.93</b>	

## 9. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática proporciona información basada en la evidencia científica sobre los resultados del tratamiento quirúrgico convencional en pacientes con osteonecrosis de los maxilares inducida por fármacos, en comparación con el tratamiento quirúrgico combinado con terapia láser de baja intensidad.

El objetivo de esta revisión fue evaluar la curación completa de las lesiones necróticas tratadas por ambos tratamientos, es decir la resolución de la sintomatología y el paso a un estadio 0 de la enfermedad; y de forma secundaria estudiar la curación parcial, o sea la reducción de la sintomatología y el paso de un estadio superior a un estadio inferior de la enfermedad.

### 9.1 Discusión sobre los resultados obtenidos

#### 9.1.1 Curación completa

Los resultados de esta revisión sistemática, basada en 8 investigaciones científicas, mostraron que la cirugía convencional proporciona una mejor curación completa de las lesiones necróticas en comparación con el tratamiento quirúrgico combinado con la fototerapia, aunque la diferencia entre los valores medios obtenidos fue solo del 4.39%.

86.2% para los estudios sobre la cirugía y 81.81% para estudios que combinan la cirugía con terapia láser de baja intensidad.

La evidencia científica disponible no dispone de revisiones sistemáticas completamente iguales a la que hemos realizado nosotros, por lo que la comparación se realiza con revisiones sistemáticas similares o estudios clínicos científicos experimentales, observacionales o series de casos sobre uno o ambos tratamientos (cirugía y/o cirugía + LLLT) que fueron excluidos de esta revisión sistemática por otros motivos.

Torres y cols. (53) en su estudio obtuvieron resultados similares, ya que después del tratamiento quirúrgico (secuestrectomía) y la terapia con láser de baja intensidad el tejido no cicatrizó por completo, aunque los síntomas y signos se redujeron.

Otro tipo de similitud que podemos encontrar en relación a los estudios disponibles en la literatura es que no siempre está especificado el tipo de tratamiento quirúrgico realizado, sino que solo se nombra "tratamiento quirúrgico convencional" (33,27).

Esto se debe a que la elección del tipo de tratamiento quirúrgico más adecuado depende del tamaño y la extensión de la lesión.

Por el contrario, la literatura actual se diferencia de nuestro estudio por reportar un porcentaje mayor de lesiones de estadio 0 de ONM después del tratamiento combinado respecto al tratamiento quirúrgico convencional aislado. En particular Latyfián y cols. (27) reportaron una curación completa del 72% en el grupo de lesiones tratadas con cirugía y fototerapia y del 65% en el grupo de lesiones tratadas con cirugía convencional aislada.

Momesso y cols. (26) también reportaron resultados diferentes en comparación a nuestro estudio. Siendo la curación completa del 73.6% en los pacientes tratados con cirugía y fototerapia y del 69.3% en los pacientes tratados con cirugía convencional aislada.

Ambas revisiones sistemáticas confirmaron una curación completa superior después del tratamiento quirúrgico combinado con fototerapia a diferencia de nuestro estudio.

Otra diferencia observada es que en lugar de comparar sólo dos tipos de tratamientos (cirugía VS cirugía + LLLT), en los estudios de Latyfián y cols. (27) y Momesso y cols. (26) se compararon cuatro: tratamiento farmacológico, tratamiento farmacológico con fototerapia, tratamiento farmacológico, cirugía y fototerapia y cirugía asistida con láser y fototerapia.

Además de considerar la cirugía convencional como en esta revisión, consideraron la cirugía asistida por láser (Er:YAG), haciendo una comparación más general entre los tratamientos sin láser (tratamiento farmacológico y cirugía convencional) y los tratamientos con láser (terapia láser de baja intensidad y cirugía asistida por láser) (26-33).

Luomanen y cols. (54) y Momesso y cols. (55) evaluaron la curación completa lograda con el tratamiento con láser de baja intensidad sin combinación con la cirugía. Los resultados fueron positivos, aunque la fototerapia se utilizó como tratamiento conservador en combinación con la terapia médica (antibióticos). Al contrario, nosotros evaluamos la fototerapia siempre y solo como tratamiento coadyuvante a la cirugía.

En nuestro estudio se considera como tratamiento coadyuvante solo la fototerapia, a diferencia de otros en que se evalúa también el uso de ozono, concentrados autólogos de plaquetas y oxígeno hiperbárico. (20-22,28,31,32).

### 9.1.2 Curación parcial

Los resultados de la presente revisión sistemática revelan una mayor curación parcial en las lesiones necróticas tratadas con el tratamiento quirúrgico combinado con terapia láser de baja intensidad en comparación a las tratadas con el tratamiento quirúrgico convencional aislado.

Contrariamente a la variable principal, la diferencia entre la media de los resultados obtenidos fue del 77.87%, mayor en los estudios donde se combina la cirugía a la terapia láser de baja intensidad (91.93%) respecto a los estudios que analizan el tratamiento quirúrgico aislado (14.06%).

Estos resultados concuerdan con lo reportado en el estudio de Momesso y cols. (56) que evaluaron la curación parcial en lesiones necróticas tratadas con cirugía aislada y con cirugía combinada con la terapia láser de baja intensidad. Los resultados reportados muestran una curación parcial del 23.4% en lesiones tratadas solo con cirugía y del 71.7% en lesiones tratadas con cirugía combinada con fototerapia.

Latyfián y cols. (27) también reportaron resultados similares a nuestro estudio. Siendo la curación parcial del 82% en los pacientes tratados con cirugía y fototerapia y del 65% en los pacientes tratados con cirugía convencional aislada.

Es importante considerar que aún las variables del artículo citado anteriormente son las mismas de nuestro estudio, Momesso y cols. (26) solo las nombran sin especificar el método de medición utilizado, al contrario de nosotros que las describimos.

## 9.2 Limitaciones del estudio

La presente revisión evidenció una falta de estudios clínicos comparativos randomizados ya que, de los 8 estudios incluidos, únicamente 3 fueron controlados (49,50,52) y solo uno aleatorizado (50). En cuanto a la aleatorización, al tratarse de intervenciones quirúrgicas, el cegamiento de los pacientes no fue posible por lo que todos los estudios evaluados presentaron un alto riesgo de sesgo.

En cuanto a los demás artículos utilizados, 2 eran series de casos (46,51) y 3 eran informes de casos (45,47,48), por lo que ningún artículo tenía un riesgo de sesgo bajo.

La falta de tales diseños de estudio sugiere niveles bajos de evidencia, por lo que no fue posible realizar un metaanálisis que pudiera determinar si una técnica era preferible.

Por esta razón, los resultados aquí presentados deben interpretarse con cautela y se plantearon de manera descriptiva en cada grupo del estudio.

Durante la realización de nuestro estudio fue difícil medir la mejora en la sintomatología post quirúrgica como el dolor y el edema. Solo Scoletta y cols. (35), Romeo y cols. (56) y Tenore y cols. (57) midieron el dolor con escalas: dos utilizaron la NPRS (56,57) y uno la VAS (35). Por esta razón el número limitado y la heterogeneidad de los estudios respecto a la medición de las variables, hizo difícil la medición del dolor.

En uno de los 8 estudios incluidos en esta revisión sistemática (49), no se especificó el tiempo de seguimiento tras el tratamiento, no obstante, se consideró oportuno incluirlo por los resultados positivos obtenidos, es decir una cicatrización completa de los tejidos y la resolución de la sintomatología.

Además, de los pacientes que obtuvieron la curación completa de la osteonecrosis, no se especificó con precisión el estadio inicial antes del tratamiento. Por lo tanto, no fue posible saber en qué estadio el tratamiento fue más efectivo.

De igual forma, en los pacientes que obtuvieron la curación parcial de la osteonecrosis, no se especificó ni el punto de partida ni el punto de llegada del estadio de la enfermedad, con la excepción de Favia et al. (49)

Del artículo de Atalay y cols. (50) se consideró oportuno incluir sólo los resultados de la variable “cicatrización completa” mientras que no se consideraron los resultados de la segunda variable del estudio “cicatrización incompleta” por la falta de información disponible respecto al significado de la variable.

Otra limitación a tener en cuenta es que no se pudo saber si los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos, ya que solo dos (50,52) de los ocho estudios incluidos presentaron el p-value.

Por último, es importante evidenciar que, debido al tipo de variable utilizada en nuestro estudio, no fue posible una medición cuantitativa, sino que solo fue posible una valoración cualitativa.

### 9.3 Perspectivas futuras

Sin embargo, nuestra hipótesis no está totalmente confirmada, pensamos que deberían realizarse más estudios experimentales, ya que la escasez de estudios disponibles y la heterogeneidad de estos últimos pueden haber influido en los resultados finales.

Aunque nuestro estudio demuestra que la cirugía es mejor en la curación completa de la osteonecrosis inducida por fármacos, la diferencia es mínima.

Además hay estudios donde la curación completa no se considera imprescindible, mientras que una condición estable de la lesión y un paso de un estadio superior a otro inferior de la enfermedad se consideran los objetivos principales de los tratamientos de esta enfermedad (6,58,59).

Adicionalmente, la cirugía combinada con fototerapia ha demostrado ser superior en cuanto a la regresión de la sintomatología y de la enfermedad (curación parcial). Esto, si se confirma en futuros estudios clínicos científicos, podría mejorar significativamente la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de los pacientes evaluados en esta revisión sistemática, tenían patologías sistémicas concomitantes como enfermedades oncológicas u osteoporosis, por las cuales tomaban fármacos antirresortivos o anti angiogénicos. Por lo tanto, son pacientes que requieren más mejorar sus condiciones médicas. Esto debe incentivarnos a realizar más estudios sobre el tratamiento de esta enfermedad, que en las etapas más avanzadas puede ser realmente debilitante.

Aunque no siempre es posible lograr una curación completa, una mejora en la sintomatología y un paso de un estadio superior a otro inferior de la enfermedad puede ayudar a mejorar las condiciones tanto físicas como psicológicas de estos pacientes.

Otro factor importante a tener en cuenta es la prevención, que como en todas las patologías es esencial. Los pacientes que toman estos medicamentos deben ser plenamente conscientes de los riesgos de desarrollar la osteonecrosis de los maxilares, así que hagan más revisiones dentales antes, durante y después del tratamiento farmacológico para mantener una buena higiene bucal y para diagnosticar los síntomas iniciales de la enfermedad.

Esto porque, si se detecta en las primeras etapas, la enfermedad es a veces más fácil de tratar y puede no requerir un tratamiento invasivo como la cirugía.



Por lo tanto, los estudios futuros deben centrarse no solo en el tratamiento de esta patología, sino también en su prevención, basada en un seguimiento multidisciplinar entre el dentista y el médico de cabecera que debe informar a los pacientes que toman estos fármacos del riesgo de desarrollar la osteonecrosis y de la importancia del papel del odontólogo en este sentido.

Por último, para futuras investigaciones, se considera importante evaluar las dos variables (cicatrización completa de los tejidos y reducción de la sintomatología) de manera cuantitativa a través del uso de escalas, como por ejemplo la Visual Analogue Scale o la Numeric Pain Rating Scale.

## **10. CONCLUSIONES**

### **Conclusión principal**

1. La cicatrización completa de los tejidos (estadio 0) y la resolución de la sintomatología fue superior en el grupo de pacientes tratados con cirugía convencional aislada, aunque la diferencia fue solo del 4.39%.

### **Conclusión secundaria**

1. La reducción de la sintomatología y la transición de un estadio superior a un estadio inferior de ONM fue superior en el grupo de pacientes tratados con cirugía combinada con terapia láser de baja intensidad. La diferencia entre los dos grupos fue del 77.87%.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Nielsen CR;Ahrenfeldt LJ;Jeune B;Christensen K;Lindahl-Jacobsen R; Healthy life expectancy by frailty state in Europe from 2004 to 2015: Findings from share, European journal of public health. U.S. National Library of Medicine. 2021;31(3):554-560.
2. Parte-Serna AC de la, Usón-Pereda R, Alonso-Ezpeleta LO, Usón-Bouthelie T. Cuando la osteonecrosis por bisfosfonatos acecha. Reporte de un caso. *Avanveces En Odontoestomatología*. 2022;38(2):60–3.
3. Drudge-Coates, L., Van den Wyngaert, T., Schiødt, M., van Muilekom, H. A. M., Demonty, G., & Otto, S. Preventing, identifying, and managing medication-related osteonecrosis of the jaw: a practical guide for nurses and other allied healthcare professionals. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2020;28(9), 4019–4029.
4. Giribone, J., & Catagnetto, P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontoestomatología*. 2013;15(21), 45–58.
5. Eguia, A., Bagán-Debón, L., & Cardona, F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2020;25(1), e71–e83.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938–56.
7. Vicente Bagán. *Medicina y patología bucal*. Valencia: Medicina Oral & Patología Bucal. 2021. p. 225-246.
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2022 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(5):920–43.
9. Ruggiero SL. Diagnosis and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015; 27(4):479–87.

10. Kemp APT, Ferreira VHC, Mobile RZ, Brandão TB, Sassi LM, Zarpellon A, et al. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw and salivary IL-6 IN cancer patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022;88(5):683–90.
11. Vassiliou V, Tselis N, Kardamakis D. Osteonecrosis of the jaws: clinicopathologic and radiologic characteristics, preventive and therapeutic strategies: Clinicopathologic and radiologic characteristics, preventive and therapeutic strategies. *Strahlenther Onkol.* 2010;186(7):367–73.
12. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian consensus update 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5998.
13. Migliorati CA, Brennan MT, Peterson DE. Medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019;2019(53).
14. Miloro M, Ghali G, Larsen P, Waite P, Peterson L. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery. Cham: Springer; 2022. p. 1233-1240.
15. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A review. *Cureus.* 2020;12(2):e6944.
16. Antonuzzo L, Lunghi A, Petreni P, Brugia M, Laffi A, Giommoni E, et al. Osteonecrosis of the jaw and angiogenesis inhibitors: A revival of a rare but serious side effect. *Curr Med Chem.* 2017;24(28).
17. On S-W, Cho S-W, Byun S-H, Yang B-E. Various therapeutic methods for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and their limitations: A narrative review on new molecular and cellular therapeutic approaches. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(5).
18. Wan JT, Sheeley DM, Somerman MJ, Lee JS. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone Res.* 2020;8(1):14.
19. Yamada S-I, Kurita H, Kondo E, Suzuki S, Nishimaki F, Yoshimura N, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review. *Clin Oral Investig.* 2019;23(8):3203–11.

20. Di Fede O, Canepa F, Panzarella V, Mauceri R, Del Gaizo C, Bedogni A, et al. The treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review with a pooled analysis of only surgery versus combined protocols. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16):8432.
21. Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc R, Politis C, Jacobs R. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone*. 2020;141(115676):115676.
22. Goker F, Grecchi E, Grecchi F, Francetti L, Del Fabbro M. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(6):2662–73.
23. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;127(2):117–35.
24. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43(2):290–3.
25. Bonanthaya K, Panneerselvam E, Manuel S, Kumar VV, Rai A. Oral and maxillofacial surgery for the clinician. Singapore: Springer Singapore; 2021. p. 466-470.
26. Momesso GAC, Lemos CAA, Santiago-Júnior JF, Faverani LP, Pellizzer EP. Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg*. 2020;24(2):133–44.
27. Latifyan S, Genot MT, Klastersky J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the potential efficacy of low-level laser therapy. *Support Care Cancer*. 2016;24(9):3687–93.
28. Nica DF, Riviş M, Roi CI, Todea CD, Duma V-F, Sinescu C. Complementarity of photo-biomodulation, surgical treatment, and antibiotherapy for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):145.
29. Del Pilar Rodríguez-Sánchez M, Statkiewicz C, de Mello-Neto JM, Toro LF, Bassi APF, Garcia VG, et al. The effectiveness of the low-level laser, antibiotic and surgical therapy in the treatment of medication-related

- osteonecrosis of the jaws: A case report. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(1):98–103.
30. El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(8):584-594.e2.
  31. De Souza Tolentino E, de Castro TF, Michellon FC, Passoni ACC, Ortega LJA, Iwaki LCV, et al. Adjuvant therapies in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: Systematic review. *Head Neck.* 2019;41(12):4209–28.
  32. Li F-L, Wu C-B, Sun H-J, Zhou Q. Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(3):256–67.
  33. Weber JBB, Camilotti RS, Ponte ME. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2016;31(6):1261–72.
  34. Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol.* 2010;59(4):181–203, 204–13.
  35. Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Dalmaso P, Mozzati M. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. *Photomed Laser Surg.* 2010;28(2):179–84.
  36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8:336–41.
  37. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology.* 2010;25:603–5.
  38. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics.* 1977;33:363–74.

39. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, et al. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent*. 2014;2014:107690.
40. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients: Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(3):214–21.
41. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S. Surgical approach and laser applications in BRONJ osteoporotic and cancer patients. *J Osteoporos*. 2012;2012:585434.
42. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Nammour S, Manfredi M. Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007;45(8):628–32.
43. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, et al. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg*. 2008;26(1):37–46.
44. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca J-P, et al. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci*. 2010;25(1):101–13.
45. Da Guarda MG, Paraguassú GM, Cerqueira NS, Cury PR, Farias JG, Ramalho LMP. Laser GaAlAs ( $\lambda$ 860 nm) photobiomodulation for the treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Photomed Laser Surg*. 2012;30(5):293–7.
46. Altay MA, Tasar F, Tosun E, Kan B. Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: a retrospective analysis of 11 cases. *Photomed Laser Surg*. 2014;32(8):468–75.
47. Del Pilar Rodríguez-Sánchez M, Statkiewicz C, de Mello-Neto JM, Toro LF, Bassi APF, Garcia VG, et al. The effectiveness of the low-level laser, antibiotic and surgical therapy in the treatment of medication-related

- osteonecrosis of the jaws: A case report. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(1):98–103.
48. Da Silva-Souza LG da, Oliveira LD de, Nunes GP, Cividanes L dos S, DahanCM, Pereira AKG, et al. Effectiveness of the low-level laser therapy in the management of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: A case report. *RSD.* 2021;10(6):e17510615199.
  49. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis.* 2018;24(1–2):238–42.
  50. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci.* 2011;26(6):815–23.
  51. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):277–84.
  52. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, et al. Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg.* 2012; 30(1):5–13.
  53. Torres AA, de Freitas BL, Carneiro PP, de Sousa ALA, Arêa Leão Ferraz MÂ, de Pinho Mendes J, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw and low-level laser therapy as adjuvant treatment: A case report. *J Lasers Med Sci.* 2020 Autumn;11(4):497–9.
  54. Luomanen M, Alaluusua S. Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation. *Lasers Med Sci.* 2012;27(1):251–5.
  55. Momesso GAC, de Souza Batista FR, de Sousa CA, de Lima VN, Polo TOB, Hassumi JS, et al. Successful use of lower-level laser therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Lasers Med Sci.* 2017;8(4):201–3.
  56. Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(7):447–52.

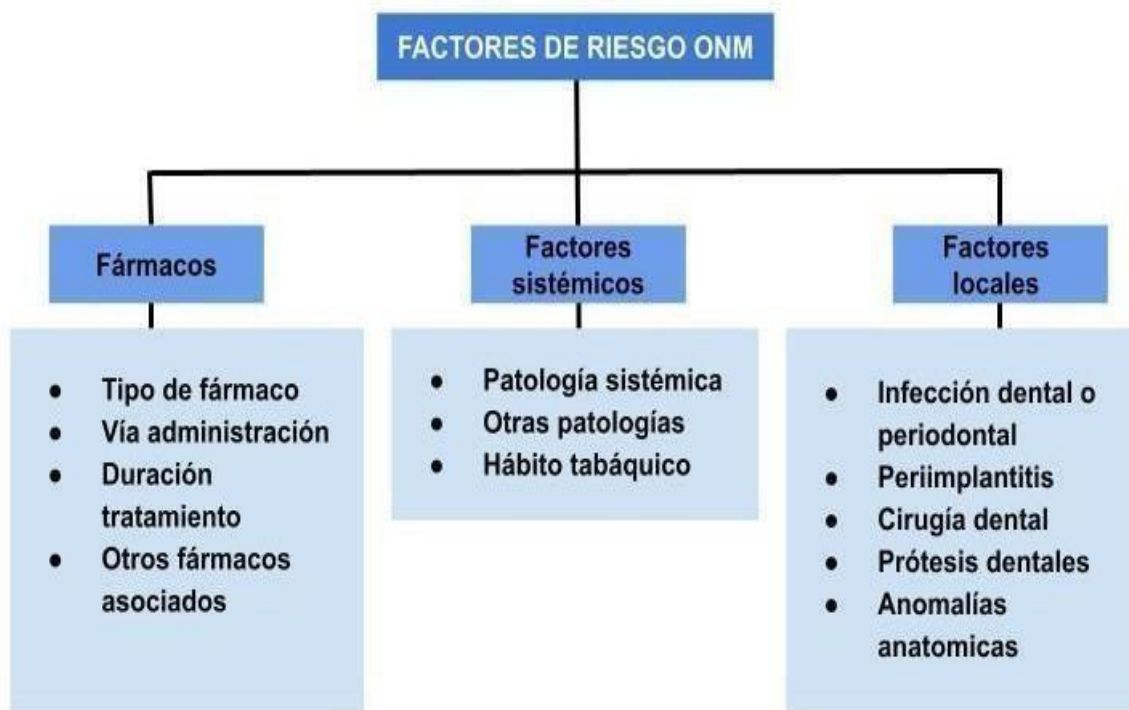


57. Tenore G, Mohsen A, Del Vecchio A, Palaia G, Migliau G, Capocci M, et al. Supportive pain management with super-pulsed low-level laser therapy of patients with medication related osteonecrosis of the jaw: clinical trial. *Senses Sci.* 2017;4(2).
58. Saussez S, Javadian R, Hupin C, Magremanne M, Chantrain G, Loeb I, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. *Laryngoscope.* 2009 ;119(2):323–9.
59. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(5):425–9.

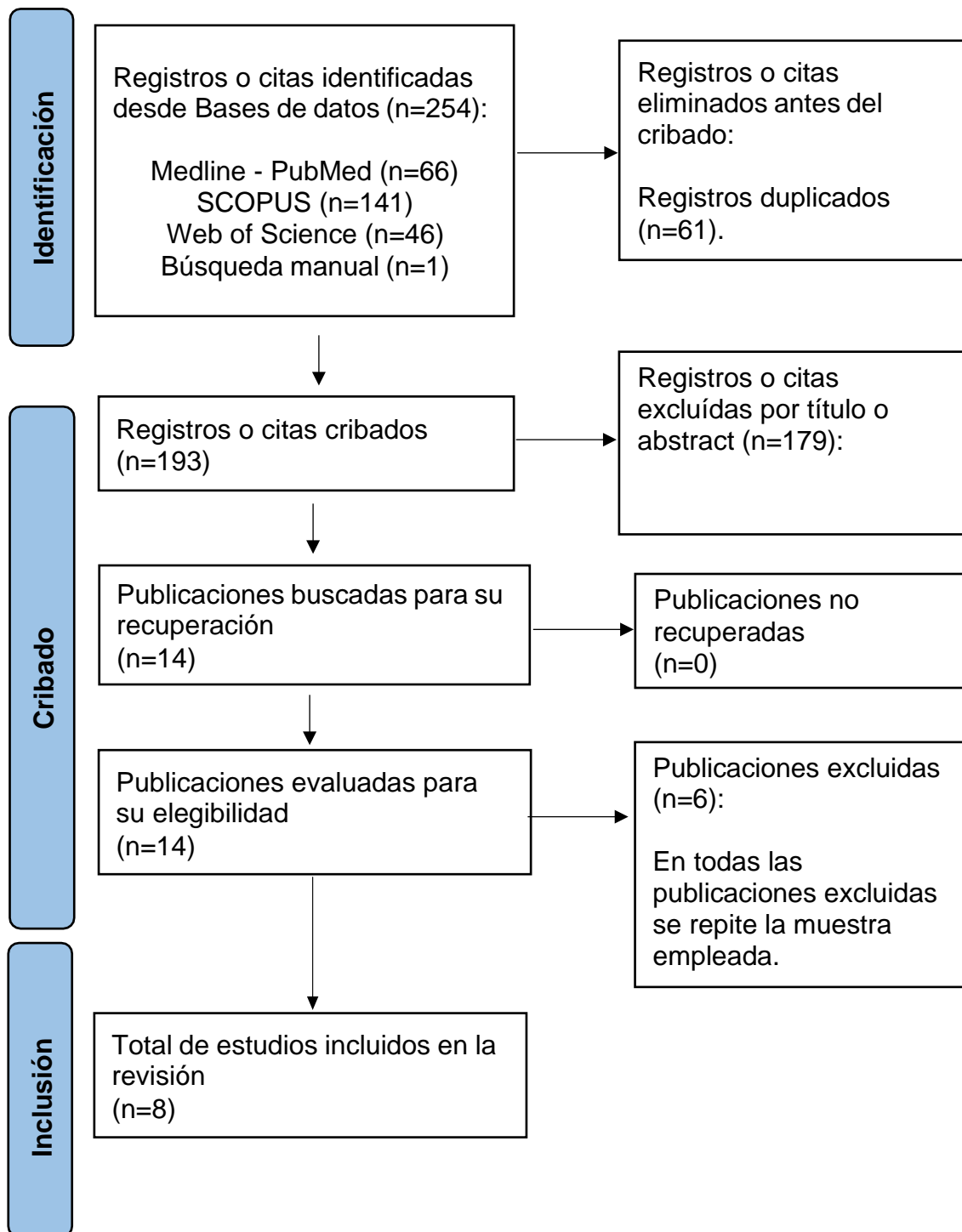
## 12. ANEXOS

### Índice de las figuras y tablas

- Figura 1: Factores de riesgo de la ONM. Elaboración propia (12).
- Figura 2: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.
- Tabla 1: Resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.
- Tabla 2: Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.
- Tabla 3: Características de los estudios revisados.
- Tabla 4: Características de los estudios revisados.
- Tabla 5: Medición del riesgo de sesgo de los estudio randomizados según la guía Cochrane.
- Tabla 6: Evaluación del sesgo con la escala MOGA para series de caso.
- Tabla 7: Resultados descriptivos de la curación completa en las lesiones necróticas tratadas con cirugía convencional VERSUS cirugía combinada con fototerapia.
- Tabla 8: Resultados descriptivos de la curación parcial en las lesiones necróticas tratadas con cirugía convencional VERSUS cirugía combinada con fototerapia.
- Tabla 9: Revisión estudios clínicos sobre la cirugía aislada.
- Tabla 10: Revisión estudios clínicos sobre la cirugía aislada.
- Tabla 11: Revisión estudios clínicos sobre la cirugía combinada con terapia laser de baja intensidad.
- Tabla 12: Revisión estudios clínicos sobre la cirugía combinada con terapia laser de baja intensidad.
- Tabla 13: Revisión estudios clínicos sobre la cirugía combinada con terapia laser de baja intensidad.
- Listado de checklist guía PRISMA (36).



**Fig.1.** Factores de riesgo de la ONM. Elaboración propia (12).



**Fig. 2.** Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

**Tabla 1:** Resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Base de datos	Búsqueda	Numero de artículos	Fecha
PubMed	(((((((Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw[MeSH Terms] OR (Osteonecrosis[MeSH Terms])) OR (osteonecrosis of the jaw)) OR (medication related osteonecrosis of the jaw)) OR (bisphosphonate)) AND (((((((((Low-Level Light Therapy[MeSH Terms] OR (Laser Therapy[MeSH Terms])) OR (low laser therapy)) OR (low level laser therapy)) OR (Phototherapy[MeSH Terms])) OR (Lasers, Semiconductor[MeSH Terms])) OR (laser diode)) OR (photobiomodulation)) OR (photostimulation))) AND ((((((((((Oral Surgical Procedures[MeSH Terms] OR (Surgical Procedures, Operative[MeSH Terms])) OR (Surgery, Oral[MeSH Terms])) OR (surgical treatment)) OR (Curettage[MeSH Terms])) OR (Debridement[MeSH Terms])) OR (sequestrectomy)) OR (bone resection)) OR (laser surgery)) OR (laser-assisted surgery))) AND (((((Pain[MeSH Terms] OR (Wound healing[MeSH Terms])) OR (complete healing)) OR (partial healing)) OR (improvement))	66	15.12.22
Scopus	( ALL ( "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw" OR "Osteonecrosis" OR osteonecrosis AND of AND the AND jaw OR medication AND related AND osteonecrosis AND of AND the AND jaw OR bisphosphonate ) AND ALL ( "Low-Level Light Therapy" OR "Laser Therapy" OR low AND laser AND therapy OR low AND level AND laser AND therapy OR "Phototherapy" OR "Lasers, Semiconductor" OR laser AND diode OR photobiomodulation OR photostimulation ) AND ALL ( "Oral Surgical Procedures" OR "Surgical Procedures,Operative" OR "Surgery, Oral" OR surgical AND treatment OR "Curettage" OR "Debridement" OR sequestrectomy OR bone AND resection OR laser AND surgery OR laser- assisted AND surgery ) AND ALL ( "Pain" OR "Wound Healing" OR complete AND healing OR partial AND healing OR improvement ) )	141	15.12.22
Web of Science	(((TS=(Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw OR Osteonecrosis OR osteonecrosis of the jaw OR medication related osteonecrosis of the jaw OR bisphosphonate)) AND TS=(Low-Level Light Therapy OR Laser Therapy OR low laser therapy OR low level laser therapy OR Phototherapy OR Lasers, Semiconductor OR laser diode OR photobiomodulation OR photostimulation)) AND TS=(Oral Surgical Procedures OR Surgical Procedures, Operative OR Surgery, Oral OR surgical treatment OR Curettage OR Debridement OR sequestrectomy OR bone resection OR laser surgery OR laser-assisted surgery)) AND TS=(Pain OR Wound Healing OR complete healing OR partial healing OR improvement)	46	15.12.22

**Tabla 2** : Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

<b>Autor. Año</b>	<b>Publicación</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Vescovi y cols. (39) 2014	International Journal of Dentistry	Se repite la muestra empleada
Vescovi y cols. (40) 2012	Oral Pathol Med	Se repite la muestra empleada
Vescovi y cols. (41) 2012	Journal of Osteoporosis	Se repite la muestra empleada
Vescovi y cols. (42) 2007	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	Se repite la muestra empleada
Vescovi y cols. (43) 2008	Photomedicine and Laser Surgery	Se repite la muestra empleada
Vescovi y cols. (44) 2010	Lasers Med Sci	Se repite la muestra empleada

**Tabla 3:** Características de los estudios revisados.

		<b>CIRUGÍA</b>	<b>CIRUGÍA + LLLT</b>	<b>Total</b>
Tipo de estudio	Serie de casos	1	2	3
	Estudio de un caso	0	3	3
	ECC	2	1	3
	ECA	1	0	1
N° pacientes (rango mínimo- máximo)		10-85	1-45	1-85
N° lesiones necróticas tratadas		4-107	1-45	1-107
Tipo de láser	Nd: YAG	0	2	2
	GaAIAs	0	4	4
Localización de la lesión	Mandíbula	4	10	14
	Maxila	6	7	13
Estadio de la ONM	Estadio I	12	13	25
	Estadio II	74	63	137
	Estadio III	38	6	44

ECC: Ensayo clínico controlado; ECA: Ensayo clínico controlado aleatorizado.

**Tabla 4:** Características de los estudios revisados.

Artículos	Antibióticos	Enjuagues bucales antibacterianos	Días
Vescovi y cols. (52)	Amoxicilina PO 1g 2 veces al día. Metronidazol PO 250 mg 2 veces al día.	Clorhexidina (0,20%).Peróxido de hidrógeno (3%) 2-3 veces al día	15
Altay y cols. (46)	Amoxicilina/ ácido clavulánico 1000 mg PO, 2 veces al día. Clindamicina 150mg PO, 4 veces al días	Digluconato de clorhexidina (0,12%). Clorhidrato de bencidamina (0.15%).	7
Favia y cols. (49)	Metronidazol 500 mg PO, 2 veces al día. Ceftriaxona 1g/IM. al día.	Clorhexidina.	8
Atalay y cols. (50)	Amoxicilina/ ácido clavulánico 1000mg PO, 2 veces al día. Metronidazol PO 500mg 2 veces al día.	Gluconato declorhexidina (0,2%).	10
Rodriguez-Sanchez y cols. (47)	Clindamicina 1200mg/día	-	14
Da Silva Souza y cols. (48)	Clindamicina 300mg PO cada 6 horas	Clorhexidina 0.2%	15
Manfredi y cols. (51)	Amoxicilina PO 1g 2 veces al día. Metronidazol PO 250mg 2 veces al día.	-	15
Da Guarda y cols. (45)	Amoxicilina 500mg cada 6 horas	-	10

PO: Oral; IM: Intramuscular



**Tabla 5.** Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Atalay y cols. 2011 (50)	+	-	-	+	+	+
Favia y cols. 2018 (49)	-	-	-	+	+	+
Vescovi y cols. 2012 (52)	-	-	-	+	+	+

**Tabla 6:** Evaluación del sesgo con la escala MOGA para series de caso

Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies	Manfredi y cols.(51)	Altay y cols. (46)	Rodriguez-Sanchez y cols. (47)	Da Silva Souza y cols. (48)	Da Guarda y cols. (45)
<i>Study objective</i>					
1- Was the hypothesis/aim/objective of the study clearly stated?	No	Si	Si	Si	Si
<i>Study design</i>					
2- Was the study conducted prospectively?	No claro	No	No claro	No	No claro
3- Were the cases collected in more than one centre?	No	No	No	No	No
4- Were patients recruited consecutively?	Si	Si	No	No	No
<i>Study population</i>					
5- Were the characteristics of the patients included in the study described?	Si	Si	Si	Si	Si
6- Were the eligibility criteria (i.e. inclusion and exclusion criteria) for entry into the study clearly stated?	Si	No	No	No	No
7- Did patients enter the study at a similar point in the disease?	No	No	No	No	No
<i>Intervention and co-intervention</i>					
8- Was the intervention of interest clearly described?	Si	Si	Si	No	Si
<i>Outcome measures</i>					
9- Were relevant outcome measures established a priori?	Si	Si	Si	Si	Si
10- Were outcome assessors blinded to the intervention that patients received?	No	No	No	No	No
11- Were the relevant outcomes measured using appropriate objective/subjective methods?	Si	Si	Si	Si	Si
12- Were the relevant outcome measures made before and after the Intervention?	No	No	No	No	No

**Tabla 6:** Evaluación del sesgo con la escala MOGA para series de caso

<i>Statistical analysis</i>					
13- Were the statistical tests used to assess the relevant outcomes appropriate?	No	No	No	No	No
<i>Results and conclusion</i>					
14- Was follow-up long enough for important events and outcomes to occur?	Si	Si	Si	Si	No
15- Were losses to follow-up reported?	No	No	No	No	No
16- Did the study provided estimates of random variability in the data analysis of relevant outcomes?	No	No	No	No	No
17- Were the adverse events reported?	No	Si	No	No	No
18- Were the conclusions of the study supported by the results?	Si	Si	Si	No	No

**Tabla 7:** Resultados descriptivos de la curación completa en las lesiones necróticas tratadas con cirugía convencional VERSUS cirugía combinada con fototerapia.

<b>Autores</b>	<b>N° lesiones necróticas tratadas</b>	<b>Curación completa/ lesiones completamente curadas</b>	<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>
<b>ESTUDIOS CIRUGÍA</b>			
Vescovi y cols. (52)	17	9	6-24
Favia y cols. (49)	107	102	18
Atalay y cols. (50)	10	4	6
Manfredi y cols. (51)	4	4	6
<b>TOTAL</b>	<b>138</b>	<b>119</b>	
<b>TOTAL media ponderada (%)</b>		<b>80.6</b>	
<b>TOTAL media (%)</b>		<b>86.2</b>	
<b>ESTUDIOS CIRUGÍA + LLLT</b>			
Altay y cols. (46)	11	11	6-25
Vescovi y cols. (52)	45	33	6-54
Rodriguez-Sanchez y cols. (47)	2	2	3-12
Da Silvia Sauza y cols. (48)	1	1	-
Manfredi y cols. (51)	6	6	6
Da Guarda y cols. (45)	1	1	12
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>	<b>54</b>	
<b>TOTAL media ponderada (%)</b>		<b>24.9</b>	
<b>TOTAL media (%)</b>		<b>81.81</b>	

**Tabla 8:** Resultados descriptivos de la curación parcial en las lesiones necróticas tratadas con cirugía convencional VERSUS cirugía combinada con fototerapia.

<b>Autores</b>	<b>N° lesiones necróticas tratadas</b>	<b>Curación parcial/ números de lesiones mejoradas</b>	<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>
<b>ESTUDIOS CIRUGÍA</b>			
Vescovi y cols. (52)	17	9	6-24
Favia y cols. (49)	107	5	18
Manfredi y cols. (51)	4	4	6
<b>TOTAL</b>	<b>128</b>	<b>18</b>	
<b>TOTAL media ponderada (%)</b>		<b>5.5</b>	
<b>TOTAL media (%)</b>		<b>14.06</b>	
<b>ESTUDIOS CIRUGÍA + LLLT</b>			
Altay y cols (46)	11	11	6-25
Vescovi y cols. (52)	45	40	6-54
Manfredi y cols.(51)	6	6	3-12
<b>TOTAL</b>	<b>62</b>	<b>57</b>	
<b>TOTAL media ponderada (%)</b>		<b>31.5</b>	
<b>TOTAL media (%)</b>		<b>91.93</b>	

**Tabla 9:** Revisión estudios clínicos sobre la cirugía aislada.

<b>Autores (año)</b>	<b>Tipo Estudio</b>	<b>N° Lesiones necróticas tratadas</b>	<b>Estadio ONM</b>	<b>Tipo de procedimiento</b>	<b>Terapia farmacológica</b>	<b>Patología sistémica concomitante</b>	<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>
Vescovi y cols. (2012) (52)	ECC	17	3/17 estadio I 13/17 estadio II 1/17 estadio III	Antibióticos 3 días antes y 10 días después + Tratamiento quirúrgico convencional: Secuestrectomía Desbridamiento/ Curetaje Corticotomía / remoción quirúrgica del hueso alveolar y/o cortical	Bisfosfonatos  Corticosteroide alargo plazo	7.03% diabetes	6-24
Favia y cols. (2017) (49)	ECC	85 pacientes  107 lesiones necróticas tratadas	9/107 estadio I 61/107 estadio II 37/107 estadio III	Cese de fármacos antirresortivos-antiangiogénico + Administración de antibióticos antes de la cirugía + Desbridamiento/Resección ósea	Bisfosfonatos 88/107  Denosumab 13/107  Bisfosfonatos + Denosumab 6/107	75/107 enfermedad oncológica  32/107 otras	18

ECC: estudio clínico controlado; ECA: estudio controlado aleatorizado; Mb: mandíbula; Max: maxila.

**Tabla 10:** Revisión estudios clínicos sobre la cirugía aislada.

<b>Autores (año)</b>	<b>Tipo Estudio</b>	<b>N° Lesiones necróticas tratadas</b>	<b>Estadio ONM</b>	<b>Tipo de procedimiento</b>	<b>Terapia farmacológica</b>	<b>Patología sistémica concomitante</b>	<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>
Atalay y cols. (2011) (50)	ECA	10 (4 Mb. 6 Max.)	Estadio I Estadio II	Cese de fármacos antirresortivos- antiangiogénicos  + Antibióticos después de la cirugía  + enjuagues bucales antisépticos  + Curetaje o remoción completa del hueso necrótico	I.V ácido zoledrónico	-	6
Manfredi y cols. (2011) (51)	Serie de casos	25 pacientes  4 lesiones necróticas tratadas	4/25 estadio I 19/25 estadio II 2/25 estadio III	Antibióticos (3 días antes y 10 días después)  + Secuestrectomía Desbridamiento/ curetaje Corticotomía / remoción del hueso alveolar o cortical	25/25 Bisfosfonatos  9/25 corticosteroide	25/25 Osteoporosis  3/25 cáncer de mama  2/25 Parkinson  4/25 RA  1/25 trasplante hígado  4/25 diabetes Tipo 2	6

ECC: estudio clínico controlado; ECA: estudio controlado aleatorizado; Mb: mandíbula; Max: maxila.

**Tabla 11:** Revisión estudios clínicos sobre la cirugía combinada con terapia laser de baja intensidad.

Autores (año)	Tipo Estudio	N° Pacientes	Estadio ONM	Terapia farmacológica	Patología sistémica concomitante	N° sesiones fototerapia	Parámetros de irradiación Y Tipo de tratamiento quirúrgico	Tiempo de seguimiento (meses)
Vescovi y cols. (2012) (52)	ECC	45	9/45 estadio I  35/45 estadio II  1/45 estadio III	Bisfosfonatos  Corticosteroide	7.03% diabetes	8  1 vez a la semana durante 2 meses.	Nd:YAG: 1064nm Potencia:1.25W. Frecuencia:15Hz de frecuencia. Diámetro de fibra: 320 µm  Aplicado a 2 mm del tejido durante 1minuto (densidad de potencia: 268.81W/cm2, fluencia: 14.37 J/cm2) y repetido 5 veces.  Tratamiento quirúrgico convencional: Secuestrectomía Desbridamiento/ Curetaje Corticotomía / remoción quirúrgica del hueso alveolar y/o cortical	6-54

ECC: estudio clínico controlado



**Tabla 12:** Revisión estudios clínicos sobre la cirugía combinada con terapia laser de baja intensidad.

Autores (año)	Tipo Estudio	N° Pacientes  N° Lesiones necróticas tratadas	Estadio ONM	Terapia farmacológica	Patología sistémica concomitante	N° sesiones fototerapia	Parámetros de irradiación Y Tipo de tratamiento quirúrgico	Tiempo de seguimiento (meses)
Manfredi y cols. (2011) (51)	Serie de casos	25 pacientes  6 lesiones necróticas tratadas	4/25 estadio I  19/25 estadio II  2/25 estadio III	25/25 Bisfosfonatos orales o IV.  9/25 corticosteroide: Dexametasona o prednisona.	25/25 Osteoporosis  3/25 cáncer de mama  2/25 Parkinson  4/25 RA  1/25 trasplante hígado  4/25 diabetes Tipo 2	5	Nd:YAG: 1064nm  Aplicado a 2mm del tejido durante 1 minuto por 5 veces.  Potencia: 1.25W Frecuencia: 15Hz Diámetro de fibra: 320µm  Antibióticos (3 días antes y 10 después) Secuestrectomía Desbridamiento/ curetaje Corticotomía / remoción de hueso alveolar o cortical	6-36
Altay y cols. (2014) (46)	Serie de casos	11 pacientes  14 lesiones necróticas tratadas (9 Mb. 5 Max.)	9/11 Estadio II  2/11 Estadio III	IV Bisfosfonatos: ácido zoledrónico 4mg/28d	Neoplasma maligno:  4/11 Mieloma múltiple  3/11 Cáncer de mama  3/11 Cáncer de próstata  1/11 Cáncer de pulmón	5	GaAIs: modo estacionario sin contacto de onda continua  Longitud de onda: 808nm Potencia: 0.5W Tamaño del punto: 0.28cm <sup>2</sup> por 3 segundos en cada punto. Densidad de energía: 5J/cm <sup>2</sup> Distancia de irradiación: 0.5-1cm del tejido oral  Cese del tratamiento con bisfosfonatos antes del tratamiento. Antibióticos 7 días antes y después y enjuagues bucales antisépticos + remoción del tejido necrótico y de granulación.	6-25

**Tabla 13:** Revisión estudios clínicos sobre la cirugía combinada con terapia laser de baja intensidad.

Autores (año)	Tipo Estudio	N° Pacientes  N° Lesiones necróticas tratadas	Estadio ONM	Terapia farmacológica	Patología sistémica concomitante	N° sesiones fototerapia	Parámetros de irradiación Y Tipo de tratamiento quirúrgico	Tiempo de seguimiento (meses)
Rodriguez-Sanchez y cols. (2020) (47)	Estudio de un caso	1 paciente  2 lesiones necróticas tratadas (Max.)	Estadio III	Bisfosfonatos: ácido zoledrónico 4mgal mês durante 12 meses	Osteoblastoma	13	GaAIs: onda continua Longitud de onda: 808nm Tamaño del punto: 0.0283cm <sup>2</sup> Densidad de energía: 19.43 J/cm <sup>2</sup> en cada punto Energía total: 4.4J Densidad de potencia: 1.76 W/cm <sup>2</sup> Potencia: 50Mw  Antibióticos durante 14 días después + curetaje/ desbridamiento y osteoplastia.	3-6-12
Da Silva Souza y cols.(2021) (48)	Estudio de un caso	1 (Mb.)	-	Bisfosfonatos: risendronato e ibandronato	Osteoporosis	6	GaAIs: Longitud de onda: 808nm Densidad de energía: 19.4 J/cm <sup>2</sup> encada punto (8 puntos)  Antibióticos durante 15 días + desbridamiento + enjuagues bucales antisépticos.	-
Da Guarday cols. (2021) (45)	Estudiode un caso	1	-	Bisfosfonatos: ácido zoledrónico 4mg IV	Melanoderma  Cáncer de próstata	5	GaAIs; 860nm, 70mW. Densidad de energía: 4.2J en cada punto durante 1min y 30segundos,cada 48h por 10 días.  Antibióticos cada 6 horas durante 10dias + Curetaje.	12



## PRISMA 2020 Checklist

Sección / tema	Item n°	Item de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
<b>TITULO</b>			
Titulo	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Portada
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020.	1-2
<b>INTRODUCCION</b>			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	17-18
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	20
<b>METODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y como se agruparon los estudios para la síntesis.	22
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consulto por última vez.	23-25, 57
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	23-25
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	25
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuantos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	25-26
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	-
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente ( <i>missing</i> ) o incierta.	-
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo estudios individuales de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	26
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	-
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis	25-27
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en	-

## PRISMA 2020 Checklist

Sección / tema	Item n°	Item de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
		los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	-
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metaanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	-
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, meta regresión).	-
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	-
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	-
Evaluación de la Certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	-
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 2).	28-29
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	30
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	30-33
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios individuales incluidos.	34, 61-62
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	66-70
Resultado de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	35-38
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	-
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	-
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	-
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	-
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	-
<b>DISCUSION</b>			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	39-42

## PRISMA 2020 Checklist

Sección / tema	Item n°	Item de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	42-43
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	42-43
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	43-45
<b>OTRA INFORMACION</b>			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	-
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	-
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	-
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	-
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	-
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están materiales disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	-

*From:* Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

**EFICACIA DE LA TERAPIA LÁSER DE BAJA INTENSIDAD COMO  
COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OSTEONECROSIS  
INDUCIDA POR FÁRMACOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Titulo corto: Terapia láser de baja intensidad como coadyuvante en el  
tratamiento quirúrgico de la osteonecrosis inducida por fármacos.**

***Authors:***

**Gaia Violante<sup>1</sup>, Cristina Marzal Gamarra<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia,  
Valencia, Spain.*

<sup>2</sup>*Assistant Professor of Oral Medicine. European University of Valencia, Valencia,  
Spain.*

**Correspondencia**

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

## **Resumen**

**Introducción:** El efecto analgésico y antiinflamatorio de la fotobiomodulación hace que pueda ser preferible su uso en combinación con la cirugía respecto al tratamiento quirúrgico aislado para la cicatrización completa de los tejidos y la reducción de la sintomatología en pacientes con osteonecrosis inducida por fármacos.

**Objetivos:** El objetivo fue evaluar la curación completa y la curación parcial conseguida con la cirugía convencional aislada versus cirugía combinada con terapia láser de baja intensidad (fototerapia).

**Material y método:** Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre la cicatrización de los tejidos y la reducción de la sintomatología con cirugía convencional o cirugía combinada con fototerapia en pacientes con osteonecrosis de los maxilares inducida por fármacos hasta diciembre de 2022.

**Resultados:** De 254 artículos potencialmente elegibles, 8 cumplieron con los criterios de inclusión: 4 estudios sobre el tratamiento quirúrgico convencional combinado con terapia láser de baja intensidad, 2 sobre el tratamiento quirúrgico aislado con antibióticos y 2 realizaban una comparativa de ambos grupos de tratamiento. En el grupo de la cirugía convencional aislada la media de la curación completa fue de 86.2% y la media de la curación parcial de 14.06%. Para el grupo de la cirugía combinada con terapia láser de baja intensidad la media de la curación completa fue de 81.81% y la media de la curación parcial fue de 91.93%.

**Conclusión:** A pesar de las limitaciones, la combinación del tratamiento quirúrgico y la fototerapia parece conseguir una mayor curación parcial y una menor curación completa de las lesiones necróticas tratadas en comparación con la cirugía aislada.

**Palabras claves:** Medication related osteonecrosis of the jaw; Low level laser therapy; Surgical treatment; Wound healing; Complete healing.

## **Introducción**

En los últimos años se ha tenido un aumento de la esperanza de vida. Especialmente en los países más desarrollados la mortalidad en la tercera edad ha disminuido drásticamente (1). Con el envejecimiento progresivo de la población tienen lugar una serie de cambios fisiológicos que conllevan un aumento del riesgo de padecer enfermedades. Uno de estos grandes cambios ocurre a nivel óseo, con una pérdida de densidad ósea, dando lugar a una patología conocida como osteoporosis, que junto con distintos procesos oncológicos suelen conllevar el consumo de fármacos antirresortivos, principalmente bisfosfonatos o denosumab, y fármacos antiangiogénicos (2). En odontología, el uso de este tipo de medicamento puede ocasionar la aparición de una lesión denominada osteonecrosis de los maxilares por fármacos (3). La ONM es una enfermedad rara pero grave caracterizada por una o más lesiones óseas necróticas de al menos 8 semanas de duración. Puede afectar ambos maxilares, pero es más frecuente en el maxilar inferior (4). La terapia láser de baja intensidad, más recientemente llamada fotobiomodulación, sola o en combinación con otros tratamientos, ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de la ONM. Esta estrategia innovadora tiene varios efectos positivos que incluyen alivio del dolor, cicatrización de heridas, regeneración ósea y formación de colágeno. Existen diversas revisiones sistemáticas sobre el tratamiento de la osteonecrosis inducida por fármacos (5-8); Sin embargo, además de la terapia con láser de baja potencia, estas revisiones también incluyeron otros tipos de terapia adyuvante, como los concentrados autólogos plaquetarios y/o la oxigenoterapia hiperbárica, con o sin cirugía (6,8). El objetivo de la presente revisión fue revisar sistemáticamente la siguiente pregunta: ¿En pacientes con osteonecrosis inducida por fármacos, el tratamiento quirúrgico combinado con la fototerapia es más efectivo en la cicatrización completa de los tejidos y en la reducción de la sintomatología respecto al tratamiento quirúrgico aislado? Para ello se evaluó, en primer lugar, la curación completa, paso de un estadio más avanzado de la enfermedad a un estadio 0, y en segundo lugar se evaluó la curación parcial, es decir, alivio de la sintomatología y transición de un estadio superior a otro inferior de la enfermedad.



## **Material y métodos**

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalyses) (9).

### **Pregunta PICO:**

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO:

**P** (población): Pacientes con osteonecrosis de los maxilares inducida por fármacos.

**I** (intervención): Tratamiento quirúrgico combinado con terapia láser de baja intensidad.

**C** (comparación): Tratamiento quirúrgico aislado.

**O** (resultados):

O1: Curación completa

O2: Curación parcial

### **Criterios de elegibilidad:**

Los criterios de inclusión fueron:

**Tipo de estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados controlados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, estudios sobre un caso y serie de casos; estudios sobre individuos humanos, sin restricción sobre el tamaño de la muestra; Artículos en inglés y español; Publicados hasta diciembre de 2022.

**Tipo de paciente:** Pacientes con osteonecrosis inducida por fármacos, que requieren tratamiento quirúrgico además de la terapia médica con antibióticos y antisépticos.

**Tipo de intervención:** Tratamiento quirúrgico convencional que incluye curetaje, secuestrectomía, desbridamiento y resección ósea combinado a terapia láser de baja intensidad, con seguimiento mínimo de 3-6 meses.

**Tipo de control:** Tratamiento quirúrgico convencional que incluye curetaje, secuestrectomía, desbridamiento y resección ósea.

**Tipos de variables de resultados:** Estudios que presentan como variable principal la curación completa de la osteonecrosis, que se puede definir como cicatrización

completa de los tejidos sin hueso expuesto necrótico y/o fístula (estadio 0). Otra variable de resultados es la curación parcial. Por curación parcial, queremos decir el paso de un estadio superior de la osteonecrosis a otro inferior con reducción de la sintomatología, en particular del dolor.

En cuanto a los criterios de exclusiones, fueron descartados estudios experimentales in vitro y en animales, informes de expertos, cartas o comentarios al editor, revisiones y metaanálisis. Además fueron desechados artículos que no precisan los parámetros y el tiempo de irradiación de fototerapia.

### **Fuentes de información y estrategia de búsqueda:**

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en tres importantes bases de datos (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “osteonecrosis”, “osteonecrosis of the jaw”, “medication related osteonecrosis of the jaw”, “laser therapy”, “low level laser therapy”, “phototherapy”, “photobiomodulation”, “surgical treatment”, “curetaje”, “debridement”, “sequestrectomy”, “bone resection”, “wound healing”, “pain”, “partial healing”, “complete healing”.

Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT, así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda. La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (((((((Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw[MeSH Terms]) OR (Osteonecrosis[MeSH Terms]) OR (osteonecrosis of the jaw)) OR (medication related osteonecrosis of the jaw))OR (bisphosphonate)) AND (((((((Low-Level Light Therapy[MeSH Terms]) OR (Laser Therapy[MeSH Terms]) OR (low laser therapy)) OR (low level laser therapy)) OR (Phototherapy[MeSH Terms]) OR (Lasers, Semiconductor[MeSH Terms]) OR (laser diode)) OR (photobiomodulation)) OR (photostimulation))) AND (((((((Oral Surgical Procedures[MeSH Terms]) OR (Surgical Procedures, Operative[MeSH Terms]) OR (Surgery, Oral[MeSH Terms]) OR (surgical treatment)) OR (Curettage[MeSH Terms]) OR (Debridement[MeSH Terms]) OR (sequestrectomy)) OR (bone resection)) ) OR (laser surgery)) OR (laser-assisted surgery))) AND (((Pain[MeSH Terms]) OR (Wound Healing[MeSH Terms])) OR (complete healing)) OR (partial healing)) OR (improvement)).

Para identificar los estudios elegibles que pueden haberse perdido en las búsqueda inicial, completamos la búsqueda revisando las referencias enumeradas en la bibliografía de cada estudio. Por otra parte, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de la siguientes revista:, Research, Society and Development Journal. Al final, se realizó una búsqueda cruzada de artículos potencialmente interesantes para el análisis y los estudios duplicados se eliminaron de la revisión.

### **Proceso de selección de los estudios:**

El proceso de selección de los estudios se llevó a cabo en tres etapas y fue realizado por dos revisores (GV, MVR). En la primera etapa, se filtró a través de títulos para eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa, se realizó el cribado por los resúmenes y los artículos se seleccionaron según el tipo de ensayo, el tipo de intervención, el tamaño de la muestra y las variables de resultado. En la tercera etapa, se filtró por lectura de texto completo teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión previamente elegidos. Los desacuerdos entre los revisores se resolvieron mediante discusión en cada etapa y cuando fue necesario, un tercer revisor fue consultado.

El grado de acuerdo respecto a la inclusión de los estudios potenciales fue calculado por k-stadistics (Cohen kappa test) para la segunda y la tercera etapa de selección.

**Extracción de datos:**

La información extraída de los estudios fue ordenada en tablas según el tipo de tratamiento (quirúrgico aislado o en combinación con fototerapia), autores y año de publicación del artículo, tipo de estudio (serie de casos, ensayo clínico aleatorizados controlados), tamaño de la muestra, estadio de la osteonecrosis (0,1,2,3), tipo de procedimiento quirúrgico (curetaje, desbridamiento, secuestrectomía), fármaco que toma el paciente (antirresortivo, antiangiogénico), patología sistémica concomitante (osteoporosis, mieloma múltiple, cáncer), números de sesiones de fototerapia, tiempo de seguimiento, parámetros de irradiación de la fototerapia, curación completa: cicatrización completa de los tejidos (Estadio 0) y curación parcial: transición de un estadio superior a uno inferior de la ONM.

**Valoración de la calidad:**

Para analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos, dos revisores (GV, MVR) evaluaron el riesgo de sesgo.

Para evaluar la calidad de los ensayos clínicos controlados aleatorios se utilizó el Manual Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones se consideraron de "bajo riesgo de sesgo" si cumplían con todos los criterios, "alto riesgo de sesgo" si uno o más criterios no se cumplían y "sesgo incierto" debido a una falta de datos disponibles o posible incertidumbre de sesgo. Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (10); se consideró "bajo riesgo de sesgo" en el caso de una puntuación de estrellas >6 y "alto riesgo de sesgo" en el caso de una puntuación ≤ 6. Mientras que los estudios de series de casos se evaluaron mediante la escala MOGA.

El grado de acuerdo entre los examinadores para la evaluación de la calidad metodológica se obtuvo mediante la prueba kappa de Cohen según la escala propuesta por Landis y Koch (11).

**Síntesis de datos:**

Para resumir y comparar las variables de resultado de estudios diferentes, las medias de los valores de las variables principales se agruparon por grupo de estudio.

Debido a que las medias encontradas en los estudios analizados procedían de muestras con diferentes números de zonas afectadas y tratadas, para obtener resultados más representativos, fue necesario calcular la media ponderada además de la media aritmética.

## **Resultados**

### **Selección de estudios:**

Se obtuvieron un total de 254 artículos del proceso de búsqueda inicial. Medline - PubMed (n=66), SCOPUS (n=141) y Web of Science (n=46).

Además, se obtuvo 1 estudio adicional a través de la búsqueda manual. De estas publicaciones, 14 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 8 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig.1). El valor k para el acuerdo Inter-examinador sobre la inclusión de los estudios fue de 0.9 (títulos y resúmenes) y 1 (textos completos) lo que indica un acuerdo "bueno" y "completo", respectivamente, según los criterios de Landis y Koch (11).

### **Análisis de las características de los estudios revisados:**

De los 8 artículos incluidos en la presente revisión, 4 artículos describían el tratamiento quirúrgico convencional combinado con terapia láser de baja intensidad (12-15), 2 el tratamiento quirúrgico aislado con antibióticos (16,17) y 2 realizaban una comparativa de ambos grupos de tratamiento (18,19).

1 artículo fue controlado aleatorizado (17), 2 fueron ensayos clínicos controlados no aleatorizados (16,19), 2 serie de casos (13,18) y 3 estudios de un caso (12,14,15). Se trataron un total de 181 pacientes: 116 con cirugía convencional y 65 con cirugía convencional y fototerapia.

Se evaluaron un total de 208 lesiones necróticas: 138 tras tratamiento quirúrgico y 70 tras tratamiento quirúrgico y láser de baja intensidad (Tabla 1).

### **Evaluación de la calidad metodológica:**

Para los ensayos clínicos controlados aleatorizados y no aleatorizados un alto riesgo de sesgo fue considerado en los 3 estudios (Tabla 2).

Para los estudios de series de casos y los estudios sobre un caso un alto riesgo de sesgo fue considerado por la propia naturaleza del tipo de estudio. El sesgo de selección (ocultación de la asignación) y el sesgo de detección (cegamiento evaluación de resultados) fueron los ítems de mayor riesgo de sesgo. El valor k (Cohenkappa test) sobre el acuerdo entre los revisores de la calidad metodológica fue de 0.9 según la escala de Landis & Koch (11).

### **Síntesis de resultados:**

#### Curación completa

Cuatro estudios informaron datos sobre la curación completa lograda por las lesiones tratadas con la cirugía convencional aislada (16-19), y seis con la cirugía combinada con terapia láser de baja intensidad (12-15,18,19).

En cuanto a la cirugía aislada, de las 138 lesiones necróticas tratadas, 119 mostraron curación completa (estadio 0) después del tratamiento. Mientras que con el tratamiento combinado (cirugía +LLLT), de las 66 lesiones necróticas tratadas, se reportaron 54 en estadio 0.

La media fue respectivamente 86.2% para los estudios sobre el tratamiento quirúrgico versus 81.81% para los estudios en el que se combinaba la cirugía con la fototerapia (Tabla 3).

#### Curación parcial

Solo tres estudios informaron datos sobre la curación parcial, es decir, alivio de la sintomatología y transición de un estadio superior a otro inferior de la enfermedad, lograda por las lesiones tratada con la cirugía convencional aislada (16,18,19), y tres con la cirugía combinada con terapia láser de baja intensidad (13,18,19).

En cuanto a la cirugía aislada , de las 128 lesiones necróticas tratadas, 18 mostraron curación parcial después del tratamiento. Mientras que con el tratamiento combinado (cirugía +LLLT), de las 62 lesiones necróticas tratadas, 57 mostraron una curación parcial. Favia y cols. (16) reportaron una reducción de estadio de ONM en 5 lesiones desde un estadio III hasta un estadio I.

La media fue respectivamente 14.06% para los estudios sobre el tratamiento quirúrgico versus 91.93% para los estudios en el que se combinaba la cirugía con la fototerapia (Tabla 4).

## **Discusión:**

### **Curación completa**

Los resultados de esta revisión sistemática, basada en 8 investigaciones científicas, mostraron que la cirugía convencional proporciona una mejor curación completa de las lesiones necróticas en comparación con el tratamiento quirúrgico combinado con la fototerapia, aunque la diferencia entre los valores medios obtenidos fue solo del 4.39%. 86.2% para los estudios sobre la cirugía y 81.81% para estudios que combinan a cirugía con terapia laser de baja intensidad. Por el contrario, la literatura actual se diferencia de nuestro estudio por reportar un porcentaje mayor de lesiones de estadio 0 de ONM después del tratamiento combinado respecto al tratamiento quirúrgico convencional aislado.

En particular Latyfian y cols. (20) reportaron una curación completa del 72% en el grupo de lesiones tratadas con cirugía y fototerapia y del 65% en el grupo de lesiones tratadas con cirugía convencional aislada. Momesso y cols. (21) también reportaron resultados diferentes en comparación a nuestro estudio. Siendo la curación completa del 73.6% en los pacientes tratados con cirugía y fototerapia y del 69.3% en los pacientes tratados con cirugía convencional aislada.

## Curación parcial

Los resultados de la presente revisión sistemática revelan una mayor curación parcial en las lesiones necróticas tratadas con el tratamiento quirúrgico combinado con terapia láser de baja intensidad en comparación a las tratadas con el tratamiento quirúrgico convencional aislado. Contrariamente a la variable principal, la diferencia entre la media de los resultados obtenidos fue del 77.87%, mayor en los estudios donde se combina la cirugía a la terapia láser de baja intensidad (91.93%) respecto a los estudios que analizan el tratamiento quirúrgico aislado (14.06%).

Estos resultados concuerdan con lo reportado en el estudio de Momesso y cols. (22) que evaluaron la curación parcial en lesiones necróticas tratadas con cirugía aislada y con cirugía combinada con la terapia láser de baja intensidad. Los resultados reportados muestran una curación parcial del 23.4% en lesiones tratadas solo con cirugía y del 71.7% en lesiones tratadas con cirugía combinada con fototerapia.

La presente revisión evidenció una falta de estudios clínicos comparativos randomizados ya que, de los 8 estudios incluidos, únicamente 3 fueron controlados (16,17,19) y solo uno aleatorizado (17). En cuanto a los demás estudios utilizados, 2 eran series de casos (13,18) y 3 eran informes de casos (12,14,15), por lo que ningún artículo tenía un riesgo de sesgo bajo.

La falta de tales diseños de estudio sugiere niveles bajos de evidencia, por lo que no fue posible realizar un metaanálisis que pudiera determinar si una técnica era preferible.

Por esta razón, los resultados aquí presentados deben interpretarse con cautela y se plantearon de manera descriptiva en cada grupo del estudio.

Sin embargo, nuestra hipótesis no está totalmente confirmada, pensamos que deberían realizarse más estudios experimentales, ya que la escasez de estudios disponibles y la heterogeneidad de estos últimos pueden haber influido en los resultados finales.

Aunque nuestro estudio demuestra que la cirugía es mejor en la curación completa de la osteonecrosis inducida por fármacos, la diferencia es mínima.



Adicionalmente, la cirugía combinada con fototerapia ha demostrado ser superior en cuanto a la regresión de la sintomatología y de la enfermedad. Esto, si se confirma en futuros estudios clínicos científicos, podría mejorar significativamente la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad.

### **Bibliografía:**

1. Nielsen CR;Ahrenfeldt LJ;Jeune B;Christensen K;Lindahl-Jacobsen R; Healthy life expectancy by frailty state in Europe from 2004 to 2015: Findings from share, European journal of public health. U.S. National Library of Medicine. 2021;31(3):554- 560.
2. Parte-Serna AC de la, Usón-Pereda R, Alonso-Ezpeleta LO, Usón-Bouthelie T. Cuando la osteonecrosis por bisfosfonatos acecha. Reporte de un caso. *Avanveces En Odontoestomatología*.2022;38(2):60–3.
3. Giribone, J., & Catagnetto, P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontoestomatología*. 2013;15(21), 45–58.
4. Eguia, A., Bagán-Debón, L., & Cardona, F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2020;25(1), e71–e83.
5. Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc R, Politis C, Jacobs R. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone*. 2020;141(115676):115676.
6. F, Grecchi E, Grecchi F, Francetti L, Del Fabbro M. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(6):2662–73.
7. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw:definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *OralSurg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;127(2):117–35.
8. Li F-L, Wu C-B, Sun H-J, Zhou Q. Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(3):256–67.

9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8:336–41.
10. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25:603–5.
11. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977;33:363–74.
12. Da Guarda MG, Paraguassú GM, Cerqueira NS, Cury PR, Farias JG, Ramalho LMP. Laser GaAlAs (λ860 nm) photobiomodulation for the treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Photomed Laser Surg*. 2012;30(5):293–7.
13. Altay MA, Tasar F, Tosun E, Kan B. Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: a retrospective analysis of 11 cases. *Photomed Laser Surg*. 2014;32(8):468–75.
14. Del Pilar Rodríguez-Sánchez M, Statkiewicz C, de Mello-Neto JM, Toro LF, Bassi APF, Garcia VG, et al. The effectiveness of the low-level laser, antibiotic and surgical therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report. *J Lasers Med Sci*. 2020;11(1):98–103.
15. Da Silva-Souza LG da, Oliveira LD de, Nunes GP, Cividanes L dos S, Dahan CM, Pereira AKG, et al. Effectiveness of the low-level laser therapy in the management of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: A case report. *RSD*. 2021;10(6):e17510615199.
16. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis*. 2018;24(1–2):238–42.
17. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci*. 2011;26(6):815–23.

18. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):277–84.
19. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, et al. Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg.* 2012; 30(1):5–13.
20. Latifyan S, Genot MT, Klastersky J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the potential efficacy of low-level laser therapy. *Support Care Cancer* . 2016;24(9):3687–93.
21. Momesso GAC, Lemos CAA, Santiago-Júnior JF, Faverani LP, Pellizzer EP. Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg.* 2020;24(2):133–44.
22. Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(7):447–52.

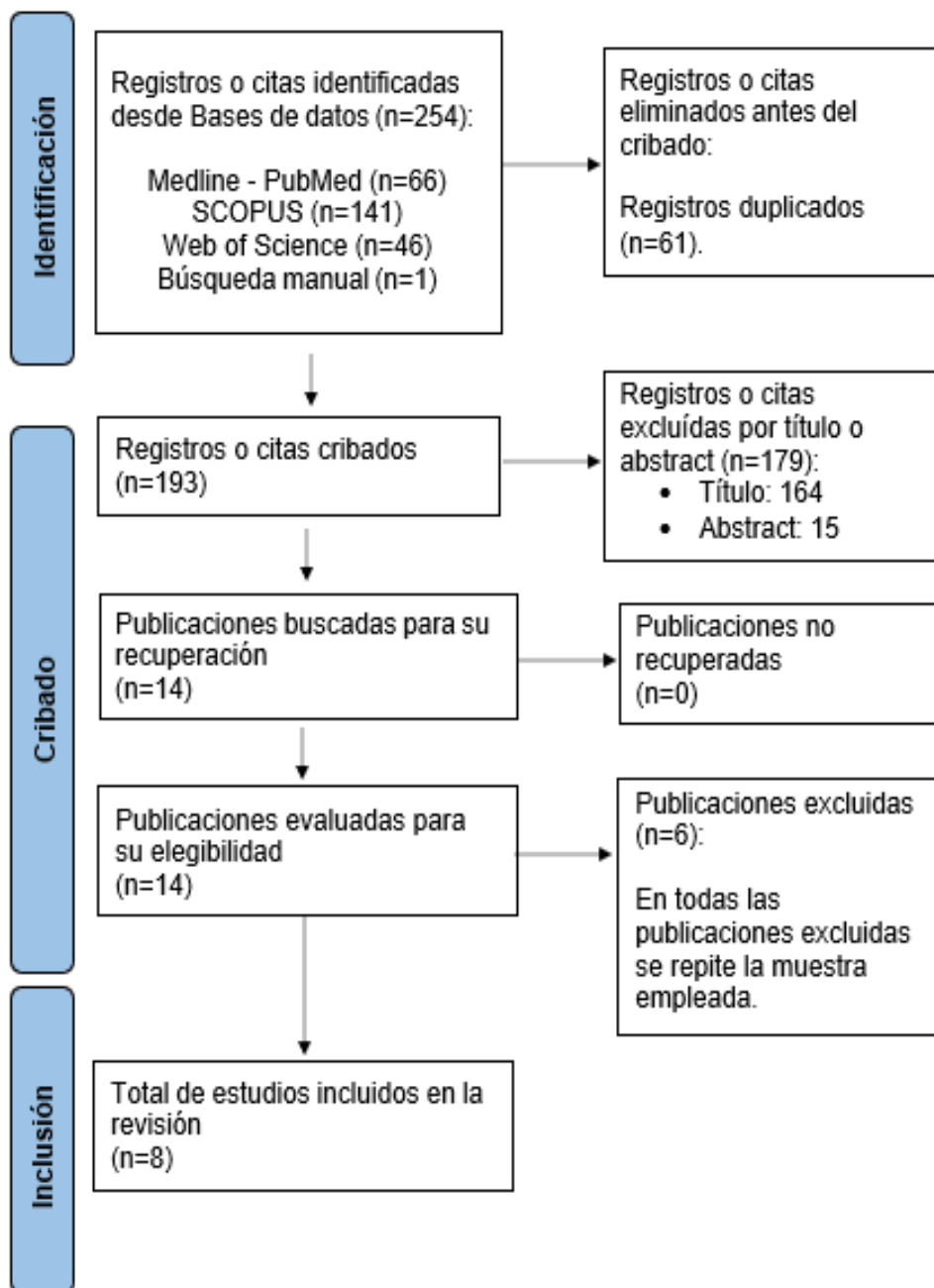


Fig.1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

**Tabla 1:** Características de los estudios revisados.

		<b>CIRUGÍA</b>	<b>CIRUGÍA + LLLT</b>	<b>Total</b>
Tipo de estudio	Serie de casos	1	2	3
	Estudio de un caso	0	3	3
	ECC	2	1	3
	ECA	1	0	1
N° pacientes (rango mínimo- máximo)		10-85	1-45	1-85
N° lesiones necróticas tratadas		4-107	1-45	1-107
Tipo de láser	Nd: YAG	0	2	2
	GaAIAs	0	4	4
Localización de la lesión	Mandíbula	4	10	14
	Maxila	6	7	13
Estadio de la ONM	Estadio I	12	13	25
	Estadio II	74	63	137
	Estadio III	38	6	44

ECC: Ensayo clínico controlado; ECA: Ensayo clínico controlado aleatorizado.

**Tabla 2.** Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Atalay y cols. 2011 (50)	+	-	-	+	+	+
Favia y cols. 2018 (49)	-	-	-	+	+	+
Vescovi y cols. 2012 (52)	-	-	-	+	+	+

**Tabla 3:** Resultados descriptivos de la curación completa en las lesiones necróticas tratadas con cirugía convencional VERSUS cirugía combinada con fototerapia.

<b>Autores</b>	<b>N°lesiones necróticas tratadas</b>	<b>Curación completa/ lesiones completamente curadas</b>	<b>Tiempo de seguimiento(meses)</b>
<b>ESTUDIOS CIRUGÍA</b>			
Vescovi y cols. (52)	17	9	6-24
Favia y cols. (49)	107	102	18
Atalay y cols. (50)	10	4	6
Manfredi y cols. (51)	4	4	6
<b>TOTAL</b>	<b>138</b>	<b>119</b>	
<b>TOTAL media ponderada (%)</b>		<b>80.6</b>	
<b>TOTAL media (%)</b>		<b>86.2</b>	
<b>ESTUDIOS CIRUGÍA + LLLT</b>			
Altay y cols. (46)	11	11	6-25
Vescovi y cols. (52)	45	33	6-54
Rodriguez-Sanchez y cols. (47)	2	2	3-12
Da Silvia Sauza y cols. (48)	1	1	-
Manfredi y cols. (51)	6	6	6
Da Guarda y cols. (45)	1	1	12
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>	<b>54</b>	
<b>TOTAL media ponderada (%)</b>		<b>24.9</b>	
<b>TOTAL media (%)</b>		<b>81.81</b>	

**Tabla 4:** Resultados descriptivos de la curación parcial en las lesiones necróticas tratadas con cirugía convencional VERSUS cirugía combinada con fototerapia.

<b>Autores</b>	<b>N° lesiones necróticas tratadas</b>	<b>Curación parcial/ números de lesiones mejoradas</b>	<b>Tiempo de seguimiento(meses)</b>
<b>ESTUDIOS CIRUGÍA</b>			
Vescovi y cols. (52)	17	9	6-24
Favia y cols. (49)	107	5	18
Manfredi y cols. (51)	4	4	6
<b>TOTAL</b>	<b>128</b>	<b>18</b>	
<b>TOTAL media ponderada (%)</b>		<b>5.5</b>	
<b>TOTAL media (%)</b>		<b>14.06</b>	
<b>ESTUDIOS CIRUGÍA + LLLT</b>			
Altay y cols (46)	11	11	6-25
Vescovi y cols. (52)	45	40	6-54
Manfredi y cols.(51)	6	6	3-12
<b>TOTAL</b>	<b>62</b>	<b>57</b>	
<b>TOTAL media ponderada (%)</b>		<b>31.5</b>	
<b>TOTAL media (%)</b>		<b>91.93</b>	



**EFFICACY OF LOW LEVEL LASER THERAPY AS AN ADJUVANT IN THE  
SURGICAL TREATMENT OF DRUG-INDUCED OSTEONECROSIS: SYSTEMATIC  
REVIEW.**

**Short title: Low level laser therapy as an adjuvant in the surgical treatment of drug-  
induced osteonecrosis.**

***Authors:***

**Gaia Violante<sup>1</sup>, Cristina Marzal Gamarra<sup>2</sup>**

<sup>3</sup>*5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.*

<sup>4</sup>*Assistant Professor of Oral Medicine. European University of Valencia, Valencia, Spain.*

**Corresponding and reprints author**

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia.

## **Abstract**

**Introduction:** The analgesic and anti-inflammatory effect of photobiomodulation means that its use in combination with surgery may be preferable to isolated surgical treatment for complete tissue healing and reduction of symptomatology in patients with drug-induced osteonecrosis.

**Aims:** The objective was to evaluate complete healing and partial healing achieved with conventional surgery alone versus surgery combined with low level laser therapy (phototherapy).

**Materials and methods:** An electronic search was carried out in the following databases PubMed, Scopus and Web Of Science on tissue healing and symptomatology reduction with conventional surgery or surgery combined with phototherapy in patients with drug-induced osteonecrosis of the jaws until December 2022.

**Results:** Of 254 potentially eligible articles, 8 met the inclusion criteria: 4 studies on conventional surgical treatment combined with low level laser therapy, 2 on isolated surgical treatment with antibiotics and 2 comparing both treatment groups. In the group of isolated conventional surgery, the mean complete healing was 86.2% and the mean partial healing was 14.06%. For the combined surgery with low level laser therapy group the mean complete healing was 81.81% and the mean partial healing was 91.93%.

**Conclusion:** Despite the limitations, the combination of surgical treatment and phototherapy seems to achieve greater partial healing and less complete healing of the treated necrotic lesions compared to surgery alone.

**Keywords:** Medication related osteonecrosis of the jaw; Low level laser therapy; Surgical treatment; Wound healing; Complete healing.

## **Introduction**

In recent years there has been an increase in life expectancy. Especially in the most developed countries, mortality in old age has decreased drastically (1). With the progressive aging of the population, a series of physiological changes take place that lead to an increase in the risk of disease. One of these major changes occurs at the bone level, with a loss of bone density, giving rise to a pathology known as osteoporosis, which together with various oncological processes usually entails the use of antiresorptive drugs, mainly bisphosphonates or denosumab, and antiangiogenic drugs (2). In dentistry, the use of this type of medication can lead to the appearance of a lesion called drug-induced osteonecrosis of the jaws (3). ONJ is a rare but serious disease characterized by one or more necrotic bone lesions of at least 8 weeks duration. It can affect both jaws, but is more common in the lower jaw (4). Low level laser therapy, more recently called photobiomodulation, alone or in combination with other treatments, has shown promising results in the treatment of ONJ. This innovative strategy has several positive effects including pain relief, wound healing, bone regeneration and collagen formation. There are several systematic reviews on the treatment of drug-induced osteonecrosis (5-8); however, in addition to low level laser therapy, these reviews also included other types of adjuvant therapy, such as autologous platelet concentrates and/or hyperbaric oxygen therapy, with or without surgery (6,8). The aim of the present review was to systematically review the following question: In patients with drug-induced osteonecrosis, is surgical treatment combined with phototherapy more effective in complete tissue healing and in the reduction of symptomatology with respect to isolated surgical treatment? For this purpose, firstly, complete healing was evaluated, i.e. transition from a more advanced stage of the disease to stage 0, and secondly, partial healing was evaluated, i.e. relief of symptomatology and transition from a higher to a lower stage of the disease.

## **Material and Methods**

This systematic review complies with the PRISMA statement (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (9).

### **Focus question:**

The focus question was established according to the PICO structured question:

**P** (population): Patients with medication related osteonecrosis of the jaw.

**I** (intervention): Surgical treatment combined with low level laser therapy.

**C** (comparison): Surgical treatment.

**O** (outcomes):

O1: Complete healing.

O2: Partial healing.

### **Eligibility criteria:**

The inclusion criteria were:

**Study design:** randomized or non-randomized controlled clinical trials, prospective and retrospective cohort studies, case reports and case series studies; studies on human individuals, with no restriction on sample size; Articles in English and Spanish; Published by December 2022.

**Patient:** Patients with drug-induced osteonecrosis requiring surgical treatment in addition to medical therapy with antibiotics and antiseptics.

**Intervention:** Conventional surgical treatment including curettage, sequestrectomy, debridement and bone resection combined with low level laser therapy, with a minimum follow-up of 3-6 months.

**Comparison:** Conventional surgical treatment including curettage, sequestrectomy, debridement and bone resection.

**Outcomes:** Studies that present as main variable the complete healing of osteonecrosis, which can be defined as complete healing of tissues without exposed necrotic bone and/or fistula (stage 0).

Another outcome variable is partial healing. By partial healing we mean the passage from a higher stage of osteonecrosis to a lower stage with reduction of symptomatology, in particular pain.

As for the exclusion criteria, in vitro and animal experimental studies, expert reports, letters or comments to the editor, reviews and meta-analyses were discarded. In addition, articles that did not specify the parameters and time of phototherapy irradiation were not included in our study.

### **Information sources and data search:**

An automated search was carried out in three major databases (PubMed, Scopus and Web of Science) with the following keywords: "osteonecrosis", "osteonecrosis of the jaw", "medication related osteonecrosis of the jaw", "laser therapy", "low level laser therapy", "phototherapy", "photobiomodulation", "surgical treatment", "curettage", "debridement", "sequestrectomy", "bone resection", "wound healing", "pain", "partial healing", "complete healing". curettage", "debridement", "sequestrectomy", "bone resection", "wound healing", "pain", "partial healing", "complete healing".

Keywords were combined with the Boolean operators AND, OR and NOT, as well as with controlled terms ("MeSH" for Pubmed) in an attempt to obtain the best and broadest search results. The Pubmed search was as follows: (((((((Bisphosphonate- Associated Osteonecrosis of the Jaw [MeSH Terms]) OR (Osteonecrosis [MeSH Terms]) OR (osteonecrosis of the jaw)) OR (medication related osteonecrosis of the jaw)) OR (bisphosphonate)) AND (((((((Low-Level Light Therapy [MeSH Terms]) OR (Laser Therapy [MeSH Terms])) OR (lasertherapy [MeSH Terms])) OR (low lasertherapy)) OR (low level laser therapy)) OR (Phototherapy [MeSH Terms])) OR (Phototherapy [MeSH Terms])) OR (Lasers, Semiconductor [MeSH Terms])) OR (Lasers, Semiconductor [MeSH Terms])) OR (laser diode))) OR (photobiomodulation))) OR (photostimulation)))) AND (((((((Oral Surgical Procedures [MeSH Terms]) OR (Surgical Procedures, Operative [MeSH Terms])) OR (Surgery, Oral [MeSH Terms])) OR (Curettage [MeSH

Terms]) OR (Curettage [MeSH Terms]) OR (Debridement [MeSH Terms])) OR (sequestrectomy)) OR (bone resection)) OR (bone resection)) ) OR (laser surgery)) OR (laser-assisted surgery)))) AND (((((Pain [MeSH Terms]) OR (Wound Healing [MeSH Terms])) OR (complete healing)) OR (partial healing)) OR (improvement)).

To identify eligible studies that may have been missed in the initial research, we completed the research by reviewing the references listed in the bibliography of each study. In addition, a manual research was conducted for scientific articles from the following journal: Research, Society and Development Journal. At the end, a cross search of potentially interesting articles for analysis was performed and duplicate studies were eliminated from the review.

### **Search strategy:**

The study selection process was carried out in three stages and was performed by two reviewers (GV, MVR). In the first stage, we filtered through titles to eliminate irrelevant publications. In the second stage, screening was performed by abstracts and articles were selected according to the type of study, intervention type, sample size and outcome variables. In the third stage, we filtered by full-text reading taking into account the previously chosen inclusion and exclusion criteria.

Disagreements between reviewers were resolved by discussion at each stage and when necessary, a third reviewer was consulted.

The degree of agreement regarding the inclusion of potential studies was calculated by k-statistics (Cohen kappa test) for the second and third screening stage of selection.

### **Extraction data:**

The information extracted from the studies was arranged in tables according to the type of treatment (surgical alone or in combination with phototherapy), authors and year of publication of the article, type of study (case series, randomized controlled clinical trial), sample size, stage of osteonecrosis (0,1,2,3), type of surgical procedure (curettage, debridement, sequestrectomy), drug taken by the patient (antiresorptive, antiangiogenic), concomitant systemic pathology (osteoporosis, multiple myeloma,

cancer), number of phototherapy sessions, follow-up time, phototherapy irradiation parameters, complete healing: complete healing of tissues (Stage 0) and partial healing: transition from higher to lower stage of ONJ.

### **Quality and risk of bias assessment:**

To analyze the methodological quality of the included articles two reviewers (GV,MVR) assessed the risk of bias.

The Cochrane Handbook 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>) was used to assess the quality of randomized controlled clinical trials; publications were considered to be of "low risk of bias" if they met all criteria, "high risk of bias" if one or more criteria were not met, and "uncertain bias" due to a lack of available data or possible uncertainty of bias. For measuring the quality of non-randomized observational studies, the Newcastle-Ottawa scale (10) was used; "low risk of bias" was considered in the case of a star score >6 and "high risk of bias" in the case of a score  $\leq 6$ . Whereas case series studies were assessed using the MOGA scale.

The degree of inter-examiner agreement for the assessment of methodological quality was obtained using Cohen's kappa test according to the scale proposed by Landis and Koch (11).

### **Data synthesis:**

To summarize and compare outcome variables from different studies, the means of the values of the main variables were pooled by study group.

Since the average data found in the analyzed studies came from samples with different numbers of affected and treated areas, in order to obtain more representative results, it was necessary to calculate the weighted arithmetic mean in addition to the total arithmetic mean.

## **Results:**

### **Study selection:**

A total of 254 articles were obtained from the initial search process. Medline - PubMed (n=66), SCOPUS (n=141) and Web of Science (n=46). In addition, 1 study was obtained through the manual searching. Of these publications, 14 were identified as potentially eligible articles by screening by titles and abstracts. Full-text articles were subsequently obtained and thoroughly evaluated. As a result, 8 articles met the inclusion criteria and were included in the present systematic review (Fig. 1). The k value for Inter-Examiner agreement on the inclusion of studies was 0.9 (titles and abstracts) and 1 (full texts) indicating "good" and "complete" agreement, respectively, according to the criteria of Landis and Koch (11).

### **Study characteristics:**

Of the 8 articles included in the present review, 4 articles described conventional surgical treatment combined with low-intensity laser therapy (12-15), 2 isolated surgical treatment with antibiotics (16,17), and 2 performed a comparison of both treatment groups (18,19). 1 article was a randomized controlled trial (17), 2 were non-randomized controlled clinical trials (16,19), 2 were case series (13,18) and 3 were case reports (12,14,15). A total of 181 patients were treated: 116 with conventional surgery and 65 with conventional surgery and phototherapy. A total of 208 necrotic lesions were evaluated: 138 after surgical treatment and 70 after surgical treatment and low level laser (Table 1).

### **Risk of bias:**

For the randomized and non-randomized controlled clinical trials a high risk of bias was considered in all 3 studies (Table 2). For case series studies and case reports studies a high risk of bias was considered due to the nature of the study type. Selection bias (allocation concealment) and detection bias (blinding outcome assessment) were the items with the highest risk of bias. The k-value (Cohen kappa test) for inter-reviewer agreement on methodological quality was 0.9 according to the Landis & Koch scale (11).



## **Synthesis of results:**

### Complete healing

Four studies reported data on complete healing achieved by lesions treated with conventional surgery alone (16-19), and six with surgery combined with low level laser therapy (12-15,18,19). As for isolated surgery, of the 138 necrotic lesions treated, 119 showed complete healing (stage 0) after treatment. While with combined treatment (surgery + LLLT), of the 66 necrotic lesions treated, 54 were reported to be stage 0. The mean was respectively 86.2% for the studies on surgical treatment versus 81.81% for the studies in which surgery was combined with phototherapy (Table 3).

### Partial healing

Only three studies reported data on partial cure, i.e., relief of symptomatology and transition from an upper to a lower stage of the disease, achieved by lesions treated with conventional surgery alone (16,18,19), and three with surgery combined with low level laser therapy (13,18,19). As for isolated surgery, of the 128 necrotic lesions treated, 18 showed partial healing after treatment. While with combined treatment (surgery + LLLT), of the 62 necrotic lesions treated, 57 showed partial healing. Favia et al. (16) reported a reduction of ONJ stage in 5 lesions from stage III to stage I. The mean was respectively 14.06% for studies on surgical treatment versus 91.93% for studies in which surgery was combined with phototherapy (Table 4).

## **Discussion:**

### Complete healing

The results of this systematic review, based on 8 scientific investigations, showed that conventional surgery provides better complete healing of necrotic lesions compared to surgical treatment combined with phototherapy, although the difference between the mean values obtained was only 4.39%. 86.2% for studies on surgery and 81.81% for studies combining surgery with low intensity laser therapy.

In contrast, the current literature differs from our study by reporting a higher percentage of stage 0 ONJ lesions after combined treatment with respect to conventional surgical treatment alone.

In particular Latyfiyan et al. (20) reported a complete cure of 72% in the group of lesions treated with surgery and phototherapy and 65% in the group of lesions treated with conventional surgery alone. Momesso et al. (21) also reported different results compared to our study. Complete healing was 73.6% in patients treated with surgery and phototherapy and 69.3% in patients treated with conventional surgery alone.

### Partial healing

The results of the present systematic review reveal greater partial healing in necrotic lesions treated with surgical treatment combined with low level laser therapy compared to those treated with conventional surgical treatment alone. Contrary to the main variable, the difference between the mean of the results obtained was 77.87%, higher in the studies where surgery is combined with low intensity laser therapy (91.93%) compared to the studies that analyze isolated surgical treatment (14.06%). These results agree with those reported in the study by Momesso et al.(22) who evaluated partial healing in necrotic lesions treated with isolated surgery and with surgery combined with low intensity laser therapy. The results reported showed a partial healing of 23.4% in lesions treated with surgery alone and 71.7% in lesions treated with surgery combined with phototherapy.

The present review showed a lack of randomized comparative clinical studies since, of the 8 studies included, only 3 were controlled (16,17,19) and only one was randomized (17).

As for the other studies used, 2 were case series (13,18) and 3 were case reports (12,14,15), so no article had a low risk of bias. The lack of such study designs suggests low levels of evidence, so it was not possible to perform a meta-analysis that could determine whether a technique was preferable. For this reason, the results presented here should be interpreted with caution and were approached descriptively in each study group.

However, our hypothesis is not fully confirmed, and we believe that more experimental studies should be performed, since the scarcity of available studies and the heterogeneity of the latter may have influenced the final results.

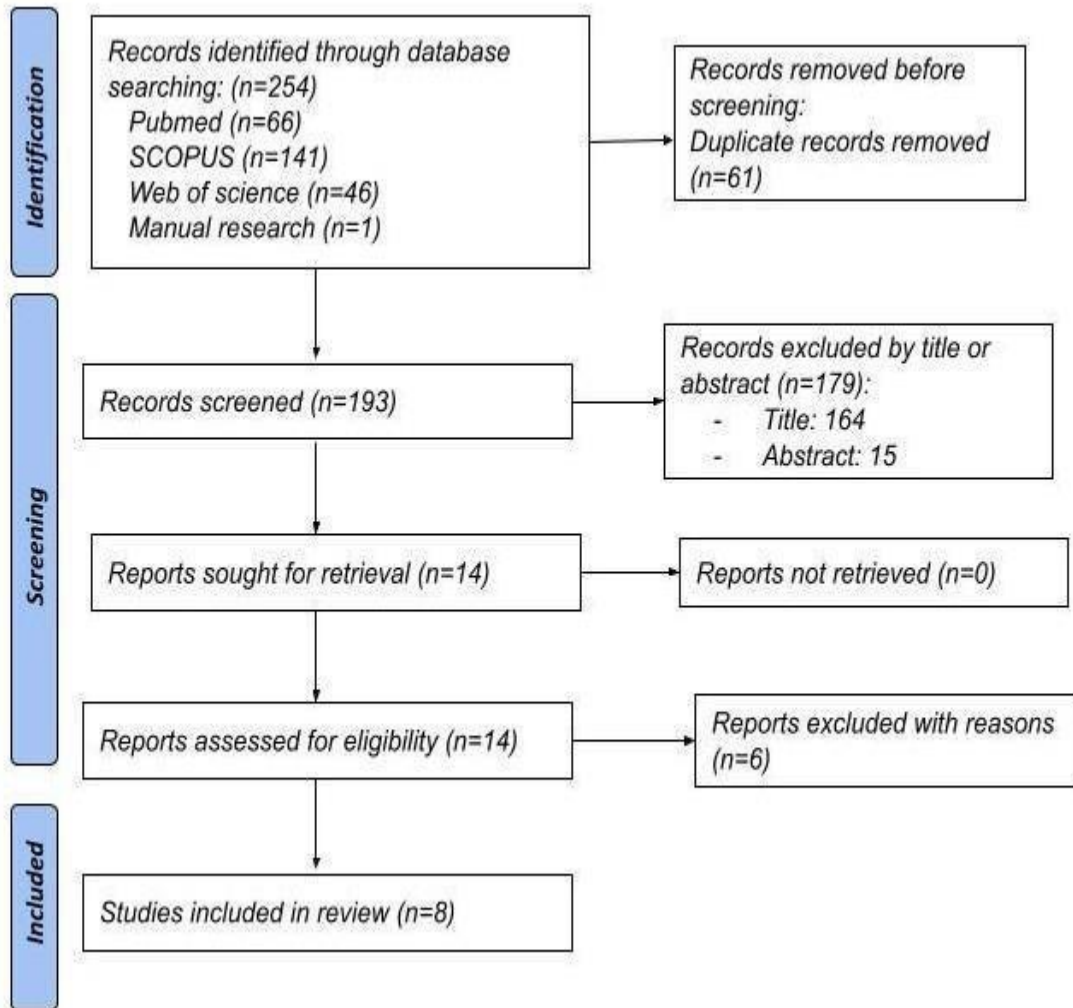
Although our study demonstrates that surgery is better in complete healing of drug-induced osteonecrosis, the difference is minimal. Additionally, surgery combined with phototherapy has been shown to be superior in terms of regression of symptomatology and disease. This, if confirmed in future scientific clinical studies, could significantly improve the quality of life of people suffering from this disease.

### **References:**

1. Nielsen CR;Ahrenfeldt LJ;Jeune B;Christensen K;Lindahl-Jacobsen R; Healthy life expectancy by frailty state in Europe from 2004 to 2015: Findings from share, European journal of public health. U.S. National Library of Medicine. 2021;31(3):554-560.
2. Parte-Serna AC de la, Usón-Pereda R, Alonso-Ezpeleta LO, Usón-Bouthelie T. Cuando la osteonecrosis por bisfosfonatos acecha. Reporte de un caso. Avances En Odontoestomatología.2022;38(2):60–3.
3. Giribone, J., & Catagnetto, P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. Odontoestomatología. 2013;15(21), 45–58.
4. Eguía, A., Bagán-Debón, L., & Cardona, F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. 2020;25(1), e71–e83.
5. Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc R, Politis C, Jacobs R. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. Bone. 2020;141(115676):115676.
6. F, Grecchi E, Grecchi F, Francetti L, Del Fabbro M. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(6):2662–73.
7. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019;127(2):117–35.

8. Li F-L, Wu C-B, Sun H-J, Zhou Q. Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(3):256–67.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8:336–41.
10. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology.* 2010;25:603–5.
11. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics.* 1977;33:363–74.
12. Da Guarda MG, Paraguassú GM, Cerqueira NS, Cury PR, Farias JG, Ramalho LMP. Laser GaAlAs ( $\lambda$ 860 nm) photobiomodulation for the treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Photomed Laser Surg.* 2012;30(5):293–7.
13. Altay MA, Tasar F, Tosun E, Kan B. Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: a retrospective analysis of 11 cases. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(8):468–75.
14. Del Pilar Rodríguez-Sánchez M, Statkiewicz C, de Mello-Neto JM, Toro LF, Bassi APF, Garcia VG, et al. The effectiveness of the low-level laser, antibiotic and surgical therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(1):98–103.
15. Silva-Souza LG da, Oliveira LD de, Nunes GP, Cividanes L dos S, Dahan CM, Pereira AKG, et al. Effectiveness of the low-level laser therapy in the management of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: A case report. *RSD.* 2021;10(6):e17510615199.
16. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis.* 2018;24(1–2):238–42.

17. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci.* 2011;26(6):815–23.
18. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):277–84.
19. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, et al. Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg.* 2012; 30(1):5–13.
20. Latifyan S, Genot MT, Klastersky J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the potential efficacy of low-level laser therapy. *Support Care Cancer .* 2016;24(9):3687–93.
21. Momesso GAC, Lemos CAA, Santiago-Júnior JF, Faverani LP, Pellizzer EP. Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg.* 2020;24(2):133–44.
22. Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(7):447–52.



**Fig. 1:** PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

**Tabla 1:** Characteristics of the included studies.

		<b>SURGERY</b>	<b>SURGERY + LLLT</b>	<b>Total</b>
Type of study	Case series	1	2	3
	Case reports	0	3	3
	CTs	2	1	3
	RCTs	1	0	1
N° patients (minimum-maximum range)		10-85	1-45	1-85
N° necrotic lesions treated		4-107	1-45	1-107
<hr/>				
Type of laser	Nd: YAG	0	2	2
	GaAIAs	0	4	4
Lesion location.	Low jaw	4	10	14
	Upper Jaw	6	7	13
Stage of the ONJ	Stage I	16	13	29
	Stage II	93	63	156
	Stage III	40	6	46

CTs: controlled trials; RCTs: Randomized controlled trials.

**Tabla 2.** Randomized studies risk of bias following Cochrane’s guidelines.

	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personal	Blinding outcome assessment	Selective reporting	Other bias
Atalay y cols. 2011 (50)	+	-	-	+	+	+
Favia y cols. 2018 (49)	-	-	-	+	+	+
Vescovi y cols. 2012 (52)	-	-	-	+	+	+



**Tabla 3:** Descriptive results of complete healing in necrotic lesions treated with conventional surgery VERSUS surgery combined with phototherapy.

<b>Authors</b>	<b>N° necrotic lesions treated</b>	<b>Complete healing (Stage 0)</b>	<b>Follow up (months)</b>
<b>SURGERY</b>			
Vescovi y cols. (52)	17	9	6-24
Favia y cols. (49)	107	102	18
Atalay y cols. (50)	10	4	6
Manfredi y cols. (51)	4	4	6
<b>TOTAL</b>	<b>138</b>	<b>119</b>	
<b>TOTAL weighted average (%)</b>		<b>80.6</b>	
<b>TOTAL average (%)</b>		<b>86.2</b>	
<b>SURGERY + LLLT</b>			
Altay y cols. (46)	11	11	6-25
Vescovi y cols. (52)	45	33	6-54
Rodriguez-Sanchez y cols. (47)	2	2	3-12
Da Silvia Sauza y cols. (48)	1	1	-
Manfredi y cols. (51)	6	6	6
Da Guarda y cols. (45)	1	1	12
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>	<b>54</b>	
<b>TOTAL weighted average(%)</b>		<b>24.9</b>	
<b>TOTAL average (%)</b>		<b>81.81</b>	

**Tabla 4:** Descriptive results of partial healing in necrotic lesions treated with conventional surgery VERSUS surgery combined with phototherapy.

<b>Authors</b>	<b>N° necrotic lesions treated</b>	<b>Partial healing (dowstaging)</b>	<b>Follow up (months)</b>
<b>SURGERY</b>			
Vescovi y cols. (52)	17	9	6-24
Favia y cols. (49)	107	5	18
Manfredi y cols. (51)	4	4	6
<b>TOTAL</b>	<b>128</b>	<b>18</b>	
<b>TOTAL weighted average (%)</b>		<b>5.5</b>	
<b>TOTAL average (%)</b>		<b>14.06</b>	
<b>SURGERY + LLLT</b>			
Altay y cols (46)	11	11	6-25
Vescovi y cols. (52)	45	40	6-54
Manfredi y cols.(51)	6	6	3-12
<b>TOTAL</b>	<b>62</b>	<b>57</b>	
<b>TOTAL weighted average (%)</b>		<b>31.5</b>	
<b>TOTAL average (%)</b>		<b>91.93</b>	