



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**USO DEL P.R.P. EN PACIENTES COMPROMETIDOS  
PERIODONTALMENTE**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANA DENTISTA**

**P R E S E N T A :**

**IRMA PATRICIA VALLE GUTIÉRREZ**

**DIRECTORA: C.D. VERÓNICA AGUILAR FREGOSO**

**MÉXICO, D. F.**

**2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ÍNDICE

## INTRODUCCIÓN

## CAPITULO I - PRINCIPIOS BÁSICOS PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA.

1.1	Concepto de Regeneración y Reparación. . . . .	9
1.1.1	Células involucradas en el Proceso Regenerativo. . . . .	10
1.2	Diferencia entre regeneración y Reparación. . . . .	12
1.3	Concepto de Reinserción y Nueva Inserción . . . . .	13
1.4	Concepto de Osteogénesis, Osteoinducción y Osteoconducción. . . . .	14
1.5	Regeneración Tisular Guiada (RTG). . . . .	18
1.5.1	Historia. . . . .	18
1.5.2	Definición. . . . .	19
1.5.3	Principio Biológico de la RTG. . . . .	21
1.5.4	Objetivo de la RTG. . . . .	21
1.5.5	Indicaciones y Contraindicaciones de la RTG. . . . .	22
1.5.6	Para la RTG se requieren los siguientes aspectos. . . . .	23
1.5.7	Tipos de Membranas: Reabsorbibles y no Reabsorbibles. . . . .	23
1.5.8	Tipos de Injertos. . . . .	28
	A) Autoinjerto. . . . .	29
	B) Aloinjerto. . . . .	29
	C) Xenoinjerto. . . . .	31
	D) Aloplásticos. . . . .	31

## CAPITULO II - PLASMA RICO EN PLAQUETAS

2.1	Tipos de Factores de Crecimiento. . . . .	33
2.1.1	Historia. . . . .	34
2.1.2	Definición. . . . .	34
2.1.3	Tipos de Factores de Crecimiento. . . . .	35
2.2	Plasma Rico en Plaquetas. . . . .	49
2.2.1	Introducción. . . . .	49
2.2.2	Historia. . . . .	49
2.2.3	Definición. . . . .	50
2.2.4	Efectos del PRP. . . . .	53
2.2.5	Indicaciones. . . . .	54
	a) Odontológicas . . . . .	54
	b) Traumatológicas . . . . .	55
	c) Dermatológicas. . . . .	55
2.2.6	Contraindicaciones. . . . .	55
2.2.7	Ventajas. . . . .	55
2.2.8	Desventajas. . . . .	57

## CAPITULO III – TÉCNICAS DE OBTENCIÓN DE PRP

3.1	Centrifuga utilizada. . . . .	58
3.1.1	Requisitos de las centrifugas. . . . .	59
3.2	Forma de obtención. . . . .	60
3.2.1	Historia de la técnica. . . . .	60
3.2.2	Técnica del tratamiento intravenoso. . . . .	62
	3.2.2.1 Selección de la vena. . . . .	62
	3.2.2.2 Punción venosa. . . . .	62
	3.2.2.3 Material necesario. . . . .	63
	3.2.2.4 Precauciones. . . . .	63
	3.2.2.5 Preparación del paciente. . . . .	64
	3.2.2.6 Técnica. . . . .	65
	3.2.2.7 Extracción. . . . .	65
	3.2.2.8 Complicaciones. . . . .	66
3.3	Técnica actual para la obtención del PRP. . . . .	66
	3.3.1 Técnica Actual. . . . .	66
	3.3.2 Indicaciones para el paciente. . . . .	75
3.4	Áreas de su aplicación. . . . .	75
	CONCLUSIONES. . . . .	77
	FUENTES DE INFORMACIÓN. . . . .	79

## INTRODUCCIÓN

La pérdida de tejido de soporte dental particularmente el óseo se constituye en la secuela mas frecuente asociada a los problemas periodontales de tipo destructivo crónico o agudo en pacientes de cualquier edad, desde los niños hasta las personas adultas mayores. Situaciones como ésta han permitido y promovido que se reconozca a la enfermedad periodontal como una patología de tipo degenerativo progresivo y que se asocie como característica propia de la vejez, el descenso en la altura del hueso o de la encía. El mayor avance que ha tenido la periodoncia en los últimos veinte años lo ha constituido el conocimiento íntimo del proceso de pérdida tisular y la búsqueda de sistemas, estrategias o tecnología que promuevan la recuperación del tejido con base en su comportamiento fisiológico y aún embrionario.

Durante muchos años, hemos tenido la necesidad de desarrollar técnicas que nos permitan generar tejido óseo o tejido conjuntivo, ya sea por defectos óseos, tratamientos con implantes, tratamientos periodontales, y últimamente en la reparación y cicatrización de úlceras crónicas de piel y heridas complicadas. La falta de hueso adecuado en el conjunto o en parte de los maxilares implica en muchas ocasiones importantes dificultades para poder rehabilitar una boca con unos mínimos criterios funcionales y estéticos.

La existencia de los propios dientes en los maxilares dentro de sus alvéolos contribuyen de una manera definitiva a la conservación del hueso que rodea a sus raíces siempre que no exista una enfermedad periodontal crónica (E.P.C.) del adulto activa (piorrea), en cuyo caso el efecto es el contrario, se pierde hueso por la propia permanencia de los dientes, con su periodonto enfermo.

Debido a que la enfermedad periodontal produce deterioro del periodonto, el objetivo de la terapia periodontal idealmente es la regeneración (restablecer la forma y función del tejido enfermo) de los tejidos periodontales por medio de terapia mecánica, quirúrgica o regenerativa; teniendo como objetivo final eliminar los factores etiológicos que provocan la enfermedad. Los procedimientos quirúrgicos para eliminar bolsas periodontales fueron establecidos desde hace más de un siglo, sin embargo, otro tipo de terapias más sofisticadas como cubrir superficies radicales denudadas no fueron introducidos si no hasta mediados del siglo pasado.

Para la regeneración periodontal no sólo se necesitan las células, también se necesita la deposición de una adecuada matriz extracelular y de las interacciones entre ellos, matriz-célula para determinar el tipo de tejido que se formará. En este proceso también están involucradas las moléculas y las proteínas como los factores de crecimiento y los mediadores inflamatorios que hacen que se expresen las diferentes funciones celulares como la migración a través de la quimiotaxis, la diferenciación y la adhesión de cierto fenotipo celular y dependiendo de su expresión se producirá reparación o regeneración .

Desde 1976 se habla del proceso de regeneración tisular guiada, un procedimiento diseñado para modular las células que pueblan la zona afectada y asegurar que las mismas conduzcan a la regeneración. Los primeros estudios hablaban de un filtro de milliporo mientras que los más recientes hablan de membranas de politetrafluoroetileno, polietilenglicol y colágeno.

Por **terapia regenerativa** se entienden todos los procedimientos usados en el tratamiento de la enfermedad periodontal, para lograr la

reubicación o la reposición de los tejidos periodontales perdidos por patología.

La **regeneración periodontal** se define como la reparación completa funcional, estética y biológica de los tejidos de soporte perdidos e incluye nuevo hueso alveolar, nuevo cemento y nuevo ligamento periodontal. Se ha incluido el término **nueva inserción** de tejido conectivo como el desarrollo de un nuevo tejido conectivo sobre una superficie radicular que ha sido privada de su ligamento periodontal, lo cual ocurre por formación de nuevo cemento con inserción de fibras colágenas y **relleno óseo** como la cicatrización clínica del tejido óseo en un defecto periodontal tratado previamente.

El uso de mecanismos para la regeneración y de moléculas reguladoras del crecimiento establece un modelo de ingeniería tisular oral. Estos conceptos son aplicados en la regeneración periodontal y ósea (Bartold, 2000). Los aspectos importantes que tienen un impacto sobre el desarrollo de los procedimientos para la regeneración periodontal son: capacidad óseo-inductiva de los injertos seguido por la producción de derivados óseos y sus sustitutos, histocompatibilidad de la superficie radicular expuesta, el concepto de compartimentos tisulares que conduzcan a la introducción de membranas y la comprensión de los factores de crecimiento y otros mediadores biológicos.

El periodonto está compuesto por cemento, ligamento periodontal, hueso que rodea al alvéolo y parte de la encía que rodea el diente.

El hueso es un tejido vivo que presenta un continuo recambio celular mediado por las células óseas (osteoblastos y osteoclastos), formando las unidades de recambio óseo.

En la década de los ´80 el cirujano, a la hora de insertar los implantes dentales, tenía como principal preocupación que la cantidad de hueso residual fuera cuantitativa y cualitativamente suficiente para poder mantenerlos a lo largo del tiempo. Hoy día, gracias a la aparición de las técnicas de Regeneración ósea Guiada, y dentro de estas la utilización del Plasma Rico en Plaquetas (PRP), se van a poder colocar implantes en localizaciones donde años antes hubiera sido impensable. Cada vez son más los clínicos que se decantan por la utilización de los concentrados de plaquetas, siendo este auge en su demanda debido a la aparición de técnicas simplificadas que permiten una aplicación a nivel ambulatorio.

El estudio de los factores de crecimiento junto con el descubrimiento de su liberación por parte de las plaquetas ha conducido al desarrollo de un concentrado de plaquetas autólogo, ideal para mejorar el proceso de cicatrización de los tejidos blandos y la regeneración ósea .

El objetivo de la terapia periodontal idealmente es la regeneración de los tejidos periodontales.



# CAPITULO I

## PRINCIPIOS BÁSICOS PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA

### 1.1 Concepto de Reparación y Regeneración

#### REPARACIÓN

Ante una agresión que supone una pérdida de tejido, el organismo responde con un proceso de restauración del tejido afectado. Dicho proceso se inicia con la aparición de un coágulo sanguíneo, que va diferenciándose en un tejido fibroso, el cuál rellena el defecto. Este tejido dañado no conserva ni su arquitectura original (forma) ni su función original, y sus propiedades físicas y mecánicas y características no corresponden con las que previamente existían, siendo claramente inferiores a las del tejido original; en este caso se ha producido una **reparación** del tejido dando como resultado una “cicatrización”.<sup>1,2,3,4</sup> (Fig 1)



Fig.1 Proceso de restauración del tejido afectado.

## **REGENERACIÓN**

En algunos casos el proceso de restauración tiende hacia la creación de un tejido similar al original y no hay diferenciación alguna con el tejido circundante, teniendo propiedades indistinguibles, restableciendo la forma y la función del tejido original que incluye nuevo hueso alveolar, cemento y ligamento; en este caso se habla de **regeneración** del tejido (Robin)<sup>1,2,3,4</sup> (fig.1)

El principio básico de la regeneración periodontal es la restauración del tejido de soporte perdido que incluye nuevo hueso alveolar, nuevo cemento y ligamento periodontal, dando como resultado la reparación completa, funcional, estética y biológica de tejidos de soporte perdido.

### **1.1.1 Células involucradas en el Proceso Regenerativo**

A continuación se describirán las células que han sido involucradas en el proceso regenerativo después de una terapia periodontal quirúrgica.<sup>2</sup>

#### CÉLULAS DEL EPITELIO

Son las primeras en migrar células gracias a su gran porcentaje de división mitótica y por lo general provienen del epitelio oral. Si este es el primer tejido que migra hacia la superficie radicular se obtendría un epitelio de unión largo siendo esta un tipo de reparación clínicamente aceptable debido a la disminución en la profundidad del sondaje.<sup>2</sup>

## CÉLULAS DEL TEJIDO CONECTIVO

La inserción de tejido conectivo promueve la formación de hueso además actúa como reservorio de células progenitoras de ligamento, hueso y cemento.<sup>2</sup>

## CÉLULAS ÓSEAS

Como los osteoblastos o los condrocitos provenientes de la matriz ósea del hueso y del periostio o de los dos. Este tejido presenta una tasa de división mas baja que los demás tejidos, si las células óseas arriban primero a la superficie radicular que las células epiteliales o del tejido conectivo se producirán una **anquilosis** provocando reabsorción de la superficie radicular .<sup>2</sup>

## CÉLULAS DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

Estas células tienen un alto nivel de fosfatasa alcalina y un gran potencial de diferenciación celular; por lo que son importantes en la **regeneración tisular**.<sup>14</sup>

Células del ligamento periodontal: los fibroblastos del ligamento periodontal expresados en condiciones favorables de inducción, tienen la capacidad de formar ligamento, hueso y cemento ya que puede diferenciarse en los diferentes fenotipos celulares; pues son las ideales para arribar a la superficie radicular.<sup>2</sup>

## 1.2 Diferencia entre Regeneración y Reparación

El tejido de cicatrización (**reparación**) no recupera las propiedades mecánicas ni la función fisiológica del tejido u órgano original dañado. Sin embargo, en **regeneración** logramos reconstruir la forma y restaurar la función original del tejido.<sup>1</sup>

La regeneración requiere la restitución de todo el periodonto perdido nuevo hueso, nuevo cemento, y nueva inserción y nueva orientación de las fibras colágenas del ligamento periodontal.

Los mecanismos de regeneración de hueso, piel, y vasos sanguíneos, se basan en promover mediante biosustancias artificiales o naturales, la migración, proliferación y diferenciación de las células.<sup>1</sup>

Cuando las células necesarias para la regeneración no son muy abundantes, por razones de edad o enfermedad, se pueden transplantar dichas células o sus precursores, solas o utilizando vehículos (membranas o matrices) que promuevan su diferenciación y favorezcan su orientación.<sup>1</sup>

El tejido óseo mantiene su estructura gracias a un equilibrio entre actividades opuestas. Estas células están implicadas en procesos continuos de remodelación: los **osteoclastos** reabsorben el hueso viejo mientras que los **osteoblastos** depositan nueva matriz ósea. Cuando se descompensan estos procesos de renovación se acelera la reabsorción del hueso y se descompensa frente a la formación de hueso nuevo en enfermedades como la osteoporosis, enfermedad periodontal, etc. (Fig 2)<sup>1</sup>

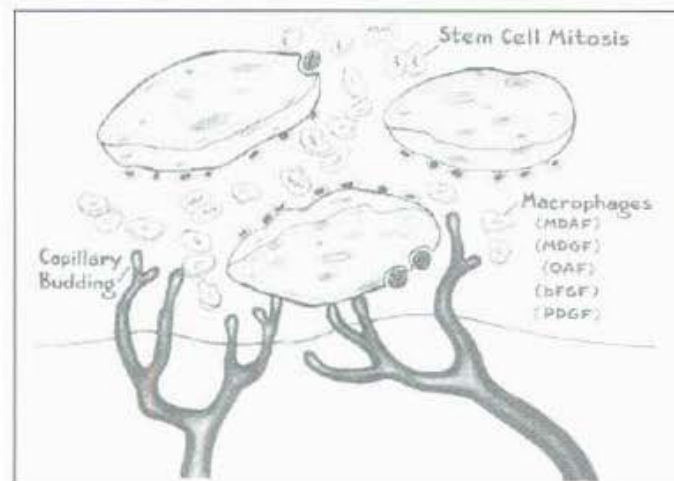


Fig.2. al tercer día comienza el crecimiento de los capilares sanguíneos en respuesta a la acción de PDGF y TGF- $\beta$ . Los macrófagos se convierten en las principales células productoras de macrófagos, ya que las plaquetas en este periodo de tiempo han completado la degranulación.<sup>8</sup>

### 1.3 Concepto de Nueva Inserción y Reinserción

En el proceso de eliminación de la enfermedad y reparación del tejido lesionado, la respuesta del periodonto es la que indica el curso de la cicatrización.<sup>2,4</sup>

#### NUEVA INSERCIÓN

La **nueva inserción** es el desarrollo de un nuevo tejido, el cual puede ser epitelio o tejido conectivo, sobre una superficie radicular que ha sido privada de su ligamento periodontal, lo cual ocurre por formación de nuevo cemento con inserción de fibras colágenas y relleno óseo como es la cicatrización clínica de tejido óseo en un defecto periodontal tratado previamente.<sup>2,4</sup>

## REINSERCIÓN

La **reinserción** es la inserción de tejido a partir de un ligamento periodontal viable.<sup>2</sup>

### 1.4 Concepto de Osteogénesis, Osteoinducción y Osteoconducción.

Existen tres mecanismos relacionados con el éxito de la regeneración ósea: la osteogénesis, la osteoinducción y la osteoconducción. Todos los materiales que se utilizan en los injertos poseen al menos uno de estos tres mecanismos de acción.<sup>1</sup> (Fig 3).

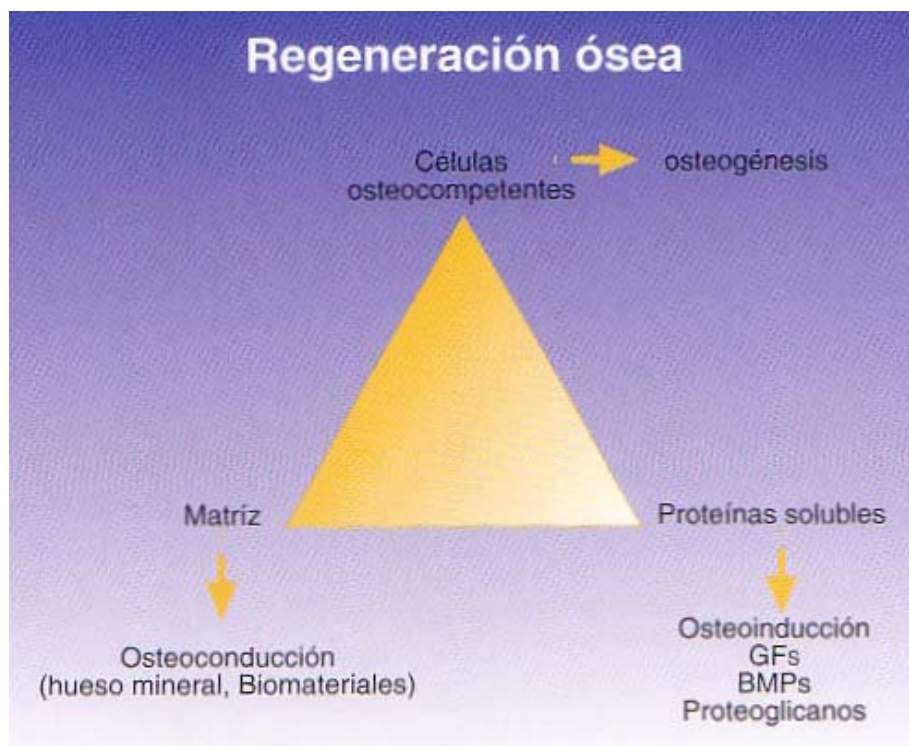


Fig 3 Las distintas combinaciones de estos tres elementos clave, impulsarían los mecanismos de reparación correspondientes, y el resultado sería una gran mejoría en la regeneración ósea.

## **OSTEOGÉNESIS.**

La **Osteogénesis** es el proceso de formación y desarrollo de hueso nuevo, a cargo de las células competentes, en este caso los osteoblastos, células óseas vivas trasplantadas, cuya fuente son los injertos óseos autólogos. Las células osteogénicas puede promover el crecimiento óseo, incluso en otros tejidos.<sup>1, 3, 5,6</sup>

La osteogénesis hace referencia a los materiales que pueden formar hueso, incluso sin la presencia de células mesenquimatosas indiferenciadas locales.<sup>6</sup>

Un materia osteogénico se deriva o bien esta formado por tejido implicado en el crecimiento y reparación como en el caso de las células óseas vivas, que producen grandes cantidades de factores de crecimiento para el hueso. En la actualidad, el hueso autógeno es el único material osteogéno disponible. Las zonas donantes más utilizadas son **los injertos óseos autógenos de cresta ilíaca o injertos óseos locales de la tuberosidad maxilar, la rama ascendente o la sínfisis mentoniana**. El hueso medular o trabecular contiene las mayores concentraciones de osteocitos. Estas células deben almacenarse en suero salino estéril, lactato de Ringer o solución estéril de dextrosa al 5% y agua para mantener la vitalidad celular.<sup>1,6.</sup>

## **OSTEOINDUCCIÓN**

La **osteoinducción** es la capacidad para inducir la transformación del tejido conectivo en tejido óseo endocondral, produciendo la estimulación de la osteogénesis, a través del injerto colocado en el defecto

periodontal. Los materiales osteoinductivos se pueden utilizar para mejorar la regeneración ósea, durante el proceso de remodelación, y el hueso puede crecer o extenderse por una zona donde normalmente no se encuentra. La regeneración ósea es estimulada por la liberación de proteínas osteoinductoras que facilitan la liberación celular.<sup>1, 2, 3, 5,6</sup>

Ejemplo de materiales osteoinductivos:

- **BMPs:**
- El hueso autólogo, en la fase de reabsorción libera proteínas morfogenéticas óseas (**BMPs**) P.R.G.F.: libera **GFs** que estimulan la quimiotaxis, la diferenciación y la proliferación celular.<sup>1,3</sup>
- **Proteínas morfogenéticas (BMPs)** actúan directamente sobre las células precursoras promoviendo la formación de hueso nuevo en cantidades ilimitadas<sup>1,3</sup>
- **FC:**
- **los factores de crecimiento (FC)**, que modifican la proporción de hueso preexistente, aumentan las mitosis y la secreción de proteínas de las células presentes, confiriendo a las células óseas una limitada capacidad de regeneración.<sup>1,3</sup>

## **OSTEOCONDUCCIÓN.**

La **osteoconducción** es la capacidad de establecer una estructura o andamiaje o matriz soporte apropiada para guiar y favorecer el desarrollo y crecimiento óseo y permitir el depósito de hueso nuevo, aislando el defecto e impidiendo el crecimiento de tejido conjuntivo hacia el interior del mismo. Es un proceso simultáneo de absorción y



formación que favorece la migración de células formadoras de hueso.<sup>3,5,6</sup>

Por lo tanto, es el crecimiento óseo por aposición, a partir del hueso existente y por encima del mismo. El proceso de reparación ósea se produce a partir de hueso existente previamente o células mesenquimatosas diferenciadas. Se crea una estructura para que se pueda formar hueso por sustitución progresiva. La reabsorción será lenta (dependiendo del bio-material y del lecho receptor) y progresiva. Esta forma cicatrizal es obtenida por la mayoría de injertos óseos mejorando los niveles de inserción clínica y la profundidad de sondaje pero histológicamente muestran limitada regeneración.<sup>1,2,6</sup>

Dentro de los materiales osteoconductivos tenemos:

- Hueso autólogo, además de ser osteogénico y osteoinductor es también osteoconductor.<sup>1</sup>
  - Fibrina autóloga (P.R.G.F).<sup>1</sup>
  - Hidroxiapatita reabsorbible (Bio-Oss).<sup>1</sup>
  - Sulfato de calcio (Bone-Mausse, Tipo I ).<sup>1</sup>
  - Fostato tricálcico (Bone-Mausse, Tipo II ).<sup>1</sup>
  - Fibrina liofilizada (Tisucol).<sup>1</sup>
  - Hueso desmineralizado (DFDBA).<sup>1</sup>
  - Cristales cerámicos bioactivos.<sup>1</sup>
- + Las nuevas superficies osteoconductivas de los implantes.<sup>1</sup>

Los materiales osteoconductivos son biocompatibles. Se pueden desarrollar tejido óseo por aposición sobre estos materiales sin que se produzcan signos de reacción tóxica. **Los materiales osteoconductivos más utilizados son productos aloplásticos.**<sup>6</sup>

Existen dos categorías de materiales osteoconductivos para el mantenimiento o el aumento tisulares: no reabsorbibles y reabsorbibles<sup>6</sup> Los productos inorgánicos reabsorbibles y no reabsorbibles fabricados son fáciles de conseguir, no presentan riesgo de contaminación, reacciones alérgicas o transmisión de enfermedades, ni obligan a efectuar más intervenciones quirúrgicas.<sup>6</sup>

## **1.5 Regeneración Tisular Guiada**

### **1.5.1 HISTORIA**

Desde 1976 se habla del proceso de regeneración tisular guiada, un procedimiento diseñado para modular las células que pueblan la zona afectada y asegurar que las mismas conduzcan a la regeneración.<sup>4</sup>

En presencia de un defecto óseo reciente se origina un crecimiento paralelo y competitivo entre el tejido óseo remanente y los tejidos blandos adyacentes para ocuparlo. El resultado en la mayoría de los casos es la aparición de un defecto permanente cubierto por tejido gingival; mientras que los estudios recientes hablan de membranas de politetrafluoretileno, polietilenglicol y colágeno.<sup>3</sup>

Melcher inició una serie de estudios en los cuales a partir de la colocación de filtros de milliporo en pacientes afectados por pérdida periodontal severa, evidenciando un llenado extraordinario jamás alcanzado con las técnicas quirúrgicas convencionales lo que permitió

establecer que era posible seleccionar las células y los productos que colonizarían primero la superficie radicular garantizando así un relleno fisiológico del defecto e impidiendo la adhesión de las células epiteliales que interferían en la proliferación adecuada del tejido.<sup>4</sup>

Las técnicas de Regeneración Tisular Guiada (RTG) se fundamentan en base al principio de **exclusión celular**, en el que se demostraba cómo las células de cada línea podían proliferar de forma independiente (**Gottlow**). Su meta principal es obtener la regeneración de los tejidos, evitando la reparación de los mismos.<sup>3</sup>

### 1.5.2 DEFINICIÓN

La **regeneración tisular guiada** describe un procedimiento diseñado para modular las células que pueblan la zona afectada y asegurar que tales células conduzcan a la regeneración.<sup>4</sup>

La **osteopromoción**, es la capacidad de inducir la formación ósea y ligamento periodontal durante los procesos de regeneración, mediante la utilización de barreras por medio de terapia periodontal quirúrgica, denominada también **Regeneración Tisular Guiada**. Su mecanismo es crear una barrera física para que la resvascularización del defecto provenga del lecho receptor e impida la llegada de capilares del tejido conectivo gingival y tejido epitelial de la superficie de la herida, el cual influye para que haya cicatrización inicial desde el ligamento periodontal y el hueso alveolar. En consecuencia, la regeneración tisular guiada es un procedimiento clínico usado para restaurar el aparato de inserción de los dientes enfermos periodontalmente.<sup>1,4</sup>

Su objetivo es la eliminación de la infección y la regeneración total de los tejidos perdidos; implicando la formación de una nueva inserción de tejido conectivo, nuevo cemento con fibras insertadas y nuevo hueso alveolar.<sup>3,14</sup>

La mayoría de los tratamientos periodontales convencionales que buscan la curación de la enfermedad periodontal, resulta generalmente la reparación o regeneración parcial de los tejidos. Si bien se ha demostrado que este tipo de curación se establece a largo plazo, el entendimiento de los procesos biológicos que se producen durante la cicatrización de una herida periodontal han llevado al desarrollo de una técnica que nos acerca mas al objetivo que es la regeneración tisular guiada, basada en el principio de guiar la proliferación de los diferentes tejidos periodontales durante la cicatrización posterior a una cirugía periodontal.<sup>3</sup>

Existen dos maneras de hacer regeneración: introduciendo materiales de relleno dentro del defecto periodontal, para inducir la proliferación coronal de las células del ligamento periodontal y guiando o dando instrucción a células específicas que son parte de los tejidos de soporte, para que inicien el proceso de regeneración.<sup>2</sup>

### **1.5.3 Principios Biológicos de la RTG**

- Prevenir o frenar la migración epitelial.<sup>3</sup>
- Prevenir el contacto de la raíz con el tejido conectivo gingival.<sup>3</sup>
- Permitir la repoblación de las herida periodontal por células provenientes del ligamento periodontal .<sup>3</sup>
- Creación de un espacio por debajo de la membrana.<sup>3</sup>
- Protección del coagulo.<sup>3</sup>

### **1.5.4 OBJETIVOS DE LA RTG**

#### CLINICOS

- Aumento del tejido óseo.<sup>3,14</sup>
- Ganancia del nivel de inserción.<sup>3,14</sup>
- Disminución de la profundidad del sondaje.<sup>3,14</sup>
- Prevención y/o reducción de las recesiones gingivales<sup>2</sup>

#### HISTOLOGICOS

- Regeneración del aparato de inserción (cemento, hueso y ligamento periodontal).<sup>3</sup>

## PARA EL PACIENTE

- Mejora el control de placa.<sup>3</sup>
- Estética.<sup>3</sup>
- Mantenimiento a largo plazo.<sup>3</sup>
- Movilidad estable o reducida.<sup>3</sup>

### **1.5.5 Indicaciones y Contraindicaciones de la RTG**

#### **INDICACIONES**

- Furcas clase II.<sup>2</sup>
- Defectos Intraóseos de dos y tres paredes.<sup>2</sup>
- Recesiones gingivales<sup>2</sup>
- Perforación del seno maxilar.<sup>2</sup>
- Pérdida ósea provocada por abscesos periapical.<sup>2</sup>
- Aumento de reborde alveolar para la colocación de implantes (periimplantitis).<sup>2</sup>
- Defectos óseos alrededor de implantes.<sup>2</sup>

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Mala higiene<sup>2</sup>
- Pacientes fumadores (contraindicación relativa, dejando de fumar una semana antes y una semana después del procedimiento)<sup>2</sup>

- Infecciones activas en el sitio receptor <sup>2</sup>
- Defectos óseos de una pared <sup>2</sup>
- Compromisos de furcación grado III <sup>2</sup>
- Defectos óseos con pérdida ósea horizontal <sup>2</sup>
- Idealmente debe existir un nivel óseo interproximal adecuado, existiendo una encía queratinizada de 1 mm como mínimo. <sup>2</sup>

#### **1.5.6 Para la RTG se requieren los siguientes aspectos**

- Ser biocompatible (ser tolerado el material por los tejidos periodontales). <sup>3</sup>
- Integración con los tejidos periodontales. <sup>3</sup>
- Separación tisular (exclusión de células). <sup>3</sup>
- Mantenimiento del espacio (creación de espacios), para formar un coágulo donde se formaran células provenientes del hueso y del ligamento periodontal. <sup>3</sup>

#### **1.5.7 Tipos de Membranas: Reabsorbibles y no Reabsorbibles**

##### **MEMBRANAS NO REABSORBIBLES**

El uso de las membranas periodontales cumple su función de barrera evitando que tejidos como el epitelio y el tejido conectivo gingival migren hacia la superficie radicular y se produzca una repoblación de fibroblastos del ligamento periodontal, debido a que provee estabilidad

entre la barrera y el colgajo favoreciendo la migración de los fibroblastos para formar nuevo tejido periodontal. (Figuras 3 y 3a) <sup>2</sup>

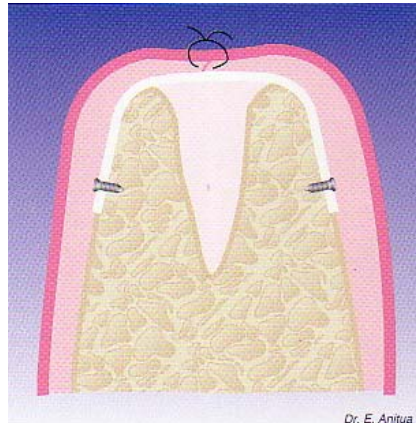


Fig 3

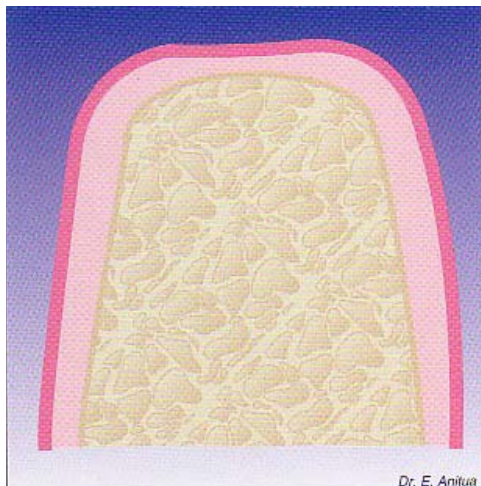


Fig 3a. La utilización de barreras o membranas durante esta última década ha sido de gran éxito, pero sus grandes limitaciones han dado por una parte el riesgo de exposición e infección de la membrana y la incomodidad de tener que realizar una segunda cirugía para la extracción de la no reabsorbible.

Las barreras no reabsorbibles fueron los primeros mecanismos utilizados para uso clínico y requieren por su naturaleza, de un segundo procedimiento quirúrgico para removerlas. Además de este segundo procedimiento que implica molestias adicionales para el paciente, es



necesario tener en cuenta el factor costo, tiempo e inconvenientes en cuanto a posibilidad de una segunda cirugía.<sup>2</sup>

### CARACTERISTICAS

- No se modifican en condiciones fisiológicas.<sup>3</sup>
- Posee una microestructura porosa, con nódulos interconectados con fibras.<sup>3</sup>
- Existen varios diseños.<sup>3</sup>
- Algunos presentan refuerzos de titanio para dar mayor rigidez.<sup>3</sup>

### **EJEMPLOS DE MEMBRANAS NO REABSORBIBLES**

- **DIQUE DE GOMA:** Se ha observado que en contacto con los tejidos, no muestra ninguna reacción adversa a las cinco semanas. Es muy fácil de retirar y se lograron buenos resultados, similares a los obtenidos con otras barreras no reabsorbibles, a bajo costo. es difícil de manipular y tiene poca rigidez para asegurar el mantenimiento de espacio subyacente, puede ser de difícil manipulación y no muestra integración tisular. Se introdujo el **latex** por Priniprato y Cortellini en 1972.<sup>2,4</sup>
- **POLÍMEROS:** Dentro de este grupo se encuentra el **millipore**, el cual debido a su rigidez permite mantener el colgajo alejado de la superficie dental, sin embargo, es frágil y difícil de manejar.<sup>2,4</sup>
- **POLITETRAFLUOROETILENO:** La mayoría son hechas de **Politetrafluoroetileno (PTFE) y Politetra-fluoroetileno Expandido (PTFEE)**. El primero es un polímero de fluorocarbono con grandes propiedades inertes y de biocompatibilidad, no poroso y no produce reacciones de cuerpo extraño. El segundo

es químicamente idéntico al primero y exhibe mínima reacción tisular inflamatoria en una variedad de tejidos, tiene microestructura porosa.<sup>2,4</sup>

- El más conocido es el **GORE-TEX**, viene preformado, esterilizado, suficientemente rígido para que no se adhiera a la superficie radicular, resistente a la fractura y presenta un collar cuya función es dar estabilidad y evitar el ingreso de células de los colgajos quirúrgicos a la superficie radicular para proteger la zona de cicatrización, y que sea repoblada por células del ligamento periodontal.<sup>2,4</sup>

## **MEMBRANAS REABSORBIBLES**

Están compuestas por **colágena** y algunos tipos de **polímeros reabsorbibles**. Su degradación requiere de por lo menos cuatro semanas aunque otros sugieren periodos más largos. Solo requiere una cirugía y evitan los efectos colaterales que implican un segundo procedimiento quirúrgico.<sup>2</sup>

Para mejorar el éxito de las membranas, se utilizaron acondicionadores de la superficie radicular. Su propósito principal era exponer fibras colágenas y matriz dentinaria, dejando superficie apta para la formación y unión de fibras colágenas durante la regeneración. Este concepto está totalmente reevaluado debido a que no produce una regeneración predecible y más bien produce efectos no deseables como son la anquilosis y la reabsorción radicular. Los resultados de estudios comparativos no muestran diferencias estadísticamente significativas.<sup>2</sup>

## **CARACTERISTICAS**

- Son biodegradables, en condiciones fisiológicas, al entrar en contacto con los tejidos. <sup>3</sup>
- Los mecanismos de reabsorción se producen a través de:
  - Digestión enzimático <sup>3</sup>
  - Fagocitosis <sup>3</sup>
  - Hidrólisis <sup>3</sup>

## **EJEMPLOS DE MEMBRANAS REABSORBIBLES**

Las hechas con:

- Polímeros sintéticos (atrisorb). <sup>2,3,4</sup>
- De ácido poliláctico (resolut XT, atrisorb, guidor). <sup>2,3,4</sup>
- De ácidos poli lácticos + ácido crítico y es reabsorbida a los seis meses. <sup>2,3,4</sup>
- Sulfato de calcio (capset, ) <sup>3,4</sup>
- Poliglactin 910 (ácido poliláctico y poliglicólico) <sup>3,4</sup>

### **De materiales naturales**

- De colágeno bovino. <sup>2</sup>
- De sulfato calcico. <sup>2</sup>
- De proteínas del esmalte. <sup>2</sup>
- - Celulosa oxidada <sup>3</sup>
- Colágeno autógeno <sup>3</sup>
- Colágeno humano de banco <sup>3</sup>

- Periostio<sup>3</sup>

- Duramadre<sup>3</sup>

Durante el tratamiento regenerativo es de vital importancia la permanencia de la membrana durante las tres primeras semanas. El tiempo de reabsorción de estas membranas varía según el material con el que están confeccionadas.<sup>3</sup>

Existen otros factores como:<sup>3</sup>

- Vascularización de los tejidos; Grosor de la mucosa; Grado de reacción inflamatoria en el postoperatorio; modificación del pH tisular; Infecciones tisulares locales; Exposiciones parciales de la membrana durante el postoperatorio<sup>3</sup>

### 1.5.8 Tipos de Injertos

#### DEFINICIÓN

**A) AUTOINJERTO:** Transplante de tejidos o células de una zona a otra en el **mismo individuo**.<sup>6</sup>

**B) ALOINJERTOS:** De un individuo a otro de la misma especie.<sup>5</sup> Un aloinjerto óseo es un tejido duro procedente de un **individuo de la misma especie** que el receptor, pero de diferente genotipo.<sup>6</sup>

**C) XENOINJERTO:** Implante de tejido o células de entre **individuos de distinta especie**<sup>5</sup>

**D) ALOPLASICOS:** Son productos **sintéticos** biocompatibles <sup>6</sup>

#### **A) AUTOINJERTO**

Los autoinjertos son injertos del mismo paciente provenientes intraoralmente de la tuberosidad, rebordes edéntulos, mentón, sitios recientes de extracción y también pueden ser obtenidos extraoralmente.<sup>2</sup>

#### **B) ALOINJERTOS:**

Los aloinjertos son aquellos provenientes de individuos de la misma especie.<sup>2</sup>

Los materiales osteoinductivos más utilizados son los aloinjertos óseos, una alternativa al hueso autólogo, eliminan la necesidad de obtener la donación del propio paciente, elaborados con tejidos óseos procedentes de bancos comerciales de tejidos. Se obtienen a partir de cadáveres, y se procesan y almacenan en diferentes formas y tamaños para ser aplicados en el futuro. Con el fin de disminuir esta respuesta han sido tratados por procesos de congelación, radiación u otros procesos químicos. <sup>1,2,6</sup>

Existen tres tipos de aloinjertos: congelados, deshidratados por congelación y deshidratados por congelación y desmineralizados. <sup>6</sup>

Hay dos variantes: la variante de aloinjerto mineralizada FDDBA, y la variante de injerto desmineralizada DFDBA (hueso desmineralizado). Los injertos sub antrales con DFDBA originan un hueso inmaduro al cabo de seis meses, mientras que el injerto de FDFBA origina un hueso compacto. <sup>1</sup>

Los aloinjertos mineralizados (FDBA) o injertos óseos liofilizados son reabsorbidos e invadidos por hueso del huésped, produciendo la inducción de nuevo hueso. El injerto desmineralizado (DFDBA) o injerto óseo cortical desmineralizado induce una nueva formación de hueso y aumenta el potencial osteogénico. Este tipo de aloinjerto óseo está disponible en bancos de tejidos denominados hueso liofilizado desmineralizado.<sup>5</sup>

Para obtener hueso deshidratado por congelación, es necesario someterlo a un proceso adicional de desecación. Se mantiene la matriz inorgánica, pero se necesitan los osteoclastos para que liberen los factores de crecimiento del hueso. Los osteoclastos pueden inducir resorción ósea en la región, con lo que el producto es menos predecible.<sup>6</sup>

El hueso deshidratado por congelación y desmineralizado (HDDC) también se obtiene a partir de cadáveres. El proceso para la elaboración. Se recoge hueso cortical y/o trabecular de una persona completamente sana. Se lava con agua destilada y se tritura hasta obtener partículas de 75-500  $\mu\text{m}$  de tamaño. Se desmineraliza con ácido clorhídrico o nítrico 0,6N durante 6-16 horas. Se esteriliza con óxido de etileno y deseca por congelación para reducir aún más su antigenicidad. Conserva los factores orgánicos de crecimiento osteogénico en la matriz necesaria para la formación ósea. Al eliminar las sales del hueso, las proteínas insolubles pueden pasar a su entorno sin necesidad de la actividad osteoclástica. Debido a ello, es posible transformar en osteoblastos más células indiferenciadas, y el proceso de formación de hueso es osteoinductivo.<sup>6</sup>

## **VENTAJAS**

Son entre otras, la disponibilidad del material permite usarlo en grandes cantidades, no hay necesidad de un donante, ni de anestésicos ni intervenciones, ni de un segundo campo quirúrgico ni otras complicaciones. <sup>1,6</sup>

## **DESVENTAJAS**

Son asociadas con la utilización de tejidos procedentes de otros individuos, que dependen de la salud y la historia médica del donante, puede actuar como cuerpo extraño o crear una respuesta inmune. <sup>1,6</sup>

## **C) XENOINJERTOS**

Los xenoinjertos son injertos provenientes de diferentes especies, el más usado es el hueso de origen bovino pueden transmitir enfermedades de origen genético <sup>2</sup>

Ejemplo de xenoinjerto:

- Bio – Oss.

## **D) ALOPLASTICOS**

Los materiales aloplásticos, son exclusivamente productos sintéticos. <sup>6</sup>

Los injertos sintéticos o aloplásticos son materiales de injerto sintético biocompatibles para un gran número de indicaciones, cuya función primaria es llenar los defectos óseos, Se fabrican en una gran variedad de texturas, tamaños de partículas y formas, que se pueden conseguir fácilmente. <sup>2,6</sup>

Si se busca regeneración se deben utilizar otros tipos de injertos concluye el World Workshop de 1996 ejemplos los polímeros, las biocerámicas, el fosfato tricálcico, la hidroxiapatita y los vidrios activos <sup>2</sup>

Pueden clasificarse en cerámicas, polímeros y composites. Los más empleados son las cerámicas, que pueden ser bio-inertes (óxido de aluminio y óxido de titanio) o bio-activas (materiales de fosfato cálcico). Las cerámicas bio-inertes no se unen directamente con el hueso y se mantienen en contacto por medios mecánicos. Las cerámicas bio-activas son el principal grupo de aloplastos para el aumento óseo, e incluyen la hidroxilapatita (HA) y el fosfato tricálcico beta. <sup>6</sup>

La hidoxiapatita (HA) es una molécula de fosfato calcio con dos formas fundamentales:

La primera es HA densa, no porosa, inorgánico, osteofílico, no reabsorbible cuando tiene una estructura cristalina de gran densidad. (sintética, policristalina, y radió paca) no puede crecer o fijarse con rigidez sobre la superficie de un implante, parecido a la cerámica, muy dura y difícil de cortar. Se presenta como partículas granuladas, redondas e irregulares. Presenta un problema que es la migración de las partículas a lugares no deseados por las dificultades técnicas de mantenerla estable en la región. <sup>5,6</sup>

En presencia de tejido óseo, se puede observar una interfase directa entre el hueso y la HA. <sup>6</sup>

La segunda es la HA porosa no reabsorbible. El fin de desarrollar una forma de HA con poros es conseguir crecimiento del hueso entre los poros. La micro estructura coralina ha conseguido un tamaño uniforme de los poros siendo biocompatible y consiguiendo un crecimiento optimo en el interior de sus poros. <sup>6</sup>



## CAPITULO II

### PLASMA RICO EN PLAQUETAS

#### 2.1 Tipos de Factores de Crecimiento (FC)

##### INTRODUCCIÓN

El tejido óseo contiene numerosas proteínas de señalización que juegan un papel muy importante en la remodelación y en la reparación ósea debido a que tienen un efecto muy potente en la actividad de dicha célula ósea.<sup>1, 14, 15, 16, 22, 23, 24, 25,27</sup>

El número de BMPs/GFs conocidos hasta ahora es de **unos 20**. Se han agrupado basándose en la homología de su secuencia de aminoácidos. Aun que el nombre BMP describe una función concreta, morfogénesis, es un poco desconcertante, ya que las BMPs también tiene efecto en la **proliferación celular, apoptosis (muerte celular) y diferenciación**.<sup>1, 16, 17, 18, 22, 23, 24,25</sup>

**Los GFs** promueven la reparación e influyen en parámetros tales como la **reepitelización, angiogénesis y la síntesis de matriz extracelular**. Una vez liberados por la célula, son mitogénos para los osteoblastos y aumentan la producción de matriz.<sup>1, 16, 17, 18, 22, 23, 24,25</sup>

### 2.1.1 Historia

Se descubrieron al observar que ciertos tejidos parecían tener una sustancia osteogénica que inducía la formación de hueso nuevo.<sup>1</sup>

**Urist (1965)** mostró que el hueso desmineralizado en ácido clorhídrico, liofilizado e implantado en lugares ectópicos, inducía la formación ósea, denominado principio de inducción ósea. La matriz desmineralizada del hueso implantado se sustituye por nueva matriz ósea y se mineraliza, produciéndose hueso reticulado que evoluciona a hueso cortical. Se identificaron un grupo de proteínas no colágenas en la matriz no mineralizada que eran las responsables de este fenómeno; se denominaron BMPs y fueron consideradas las responsables del principio de inducción ósea.<sup>1,17,20,21,22,23,24,25</sup>

### 2.1.2 Definición

Los modificadores biológicos son materiales o **proteínas y factores con la capacidad potencial de alterar los tejidos del huésped, estimulando o regulando los procesos de cicatrización de las heridas**. Los ejemplos más clásicos de modificadores biológicos son los Factores de Crecimiento que no son más que proteínas o moléculas que interactúan con las células a través de sus receptores para producir determinada función. Estas sustancias pueden actuar a través de dos vías: sistémica o local.<sup>216,17,18,19,21,22,23,24,26.</sup>

Se denominan factores de crecimiento (GFs, growth factors), o también factores de diferenciación y crecimiento (GDFs, growth differentiation factors), Los factores de crecimiento (FC) son pequeños fragmentos proteicos biológicamente activos que pertenecen al grupo de las citoquinas. **Los factores de Crecimiento se encuentran en mayor**

proporción es en las plaquetas, en los macrófagos y entre las proteínas plasmáticas.<sup>1,12,14,21,24</sup>

**Los factores de crecimiento son una familia de señales peptídicas moleculares capaces de modificar las respuestas biológicas celulares; Son mediadores biológicos que regulan acontecimientos claves en la reparación del tejido afectado;** estos acontecimientos son:<sup>1,2,3,6,12,17,18,23,24.</sup>

- proliferación celular<sup>1,2,3,6,12,16,17,18,20,22,23,24</sup>
- quimiotaxis (migración celular dirigida)<sup>1,2,3,6,12, 16,17,18,20,22,23,24</sup>
- adhesión<sup>1,2,3,6,12, 16,17,18,20,22,23,24</sup>
- diferenciación celular<sup>1,2,3,6,12, 16,17,18,20,22,23,24</sup>
- Apoptosis (muerte celular)<sup>1,2,3,6,12, 16,17,18,20,22,23,24</sup>
- síntesis de matriz extracelular.<sup>1,2,3,6,12, 16,17,18,20,22,23,24</sup>

Además de estos factores existe una familia de proteínas también implicadas en la señalización celular del tejido óseo denominadas proteínas morfogénicas (BMPs, bone morphogenetic proteins).<sup>1,15,16,20,21,23,24</sup>

### **2.1.3 Tipos de Factores de Crecimiento**

Sus nombres comunes reflejan su actividad o su fuente de aislamiento descrita originalmente.<sup>1</sup>

Los factores de crecimiento promueven la regeneración e influyen el parámetros tales como la **re-epitelización, angiogénesis y la síntesis de matriz extracelular.**

Muchas de estas proteínas las sintetizan las células y se almacenan en la matriz ósea en forma insoluble y se solubilizan cuando son activas.

1,20,21,22,23,24

Aplicando **P.R.G.F.** reforzamos las concentraciones de GFs ya presentes de modo natural en el lugar de la herida<sup>1,21,22,23,24</sup>

### ***FACTORES DE CRECIMIENTO***

- **PRGF  $\alpha$  o PDGF:** Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas, liberados por gránulos alfa plaquetarios. (Platelet derived growth factor)

1,6,14,15,16,17,20,21,22,23,24

- **TGF- $\beta$ :** Factor de Crecimiento Transformado tipo  $\beta$ . (transformed growth factor).

1,614,15,16,17,20,21,22,23,24

- **FGFa FGFb:** Factor de Crecimiento Fibroblástico Ácido y Básico. (acid and basic fibroblastic growth factors)

1,614,15,16,17,20,21,22,23,24

- **VEGF:** Factor de Crecimiento Vascular Endotelial. (vascular endothelial growth factor)

1,614,15,16,17,20,21,22,23,24

- **IGF-I y IGF II:** Factor de Crecimiento Insulínico tipo I y tipo II (insulin like growth factors).

1,614,15,16,17,20,21,22,23,24

- **EGF:** Factor de Crecimiento Epidérmico (epidermal growth factors)

1,614,15,16,17,20,21,22,23,24

- **BMP:** Proteína Morfogenética Ósea

614,15,16,17,20,21,22,23,24

## **Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF)**

También llamado factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF). Se le denominó de esta forma por encontrarse por vez primera en las **plaquetas**, donde se almacena dentro de los **gránulos alfa**, pero también es producido por otros tipos celulares como son los macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, monocitos, fibroblastos, hallándose también en la matriz ósea. Estimulan el crecimiento de tejido conectivo por sus efectos quimiotácticos y mitogénicos <sup>1,2,3,16,20,21,22,23,24</sup>

**Es una proteína que se almacena en los gránulos alfa de las plaquetas y se libera cuando las plaquetas se agregan y se inicia la cascada de la coagulación.** Las células del tejido conectivo de dicha región responden a este factor de crecimiento iniciando un proceso de replicación. <sup>1,20,21,22,23,24</sup>

Fue **Antoniades HN (1981)** quien lo purificó partiendo de las plaquetas, y lo aisló mediante electroforesis de poliacrilamida. Esta técnica separa las proteínas en función de su tamaño; identificó dos formas que denominó **PDGF-I y PDGF-II**, ambos están formados por dos cadenas de aminoácidos de peso molecular diferentes. No pudo determinar concentraciones en plasma, pero sí en suero. Unos años más tarde se definió su estructura. Es un dímero formado por dos cadenas de aminoácidos A y B. <sup>1,14,15,16,17,20,21,22,23,24</sup>

**El PDGF fue el primer factor de crecimiento que se demostró que era quimiotáctico.** ( Propiedad de atraer distintos tipos de células que circulan en el torrente sanguíneo o se encuentran en los tejidos próximos).dichas células migran hacia el tejido dañado y tienen un papel

activo en la regeneración. PDGF es quimiotactico para monocitos y macrófagos. <sup>1,20,21,22,23,24</sup>

La composición de PDGF parece que es dependiente del tipo de célula. Las plaquetas producen ambas formas A y B. <sup>1,14,15,16,20,21,22</sup>

## **ACCIONES BIOLÓGICAS**

Entre sus acciones biológicas podemos destacar:

- Participación en la glucogénesis <sup>3,16,17,20,21,22,23,24</sup>
- Regulación del crecimiento y diferenciación celular en el sistema nervioso central durante su desarrollo. <sup>3,16,17,20,21,22,23,24</sup>
- Puede estimular las somatomedinas <sup>3,16,17,20,21,22,23,24</sup>
- Aumenta la regeneración periodontal. <sup>3,16,17,20,21,22,23,24</sup>
- Estimula la síntesis de ADN y la quimiotaxis. <sup>1,16,17,20,21,22,23,24</sup>
- Aumenta el metabolismo celular favoreciendo la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas. <sup>1,16,17,20,21,22,23,24</sup>
- Promueve la proliferación de fibroblastos. <sup>1,16,17,20,21,22,23,24</sup>
- Promueve la formación de matriz extracelular. <sup>1,16,17,20,21,22,23,24</sup>
- Favorece la cicatrización. Su función en la reparación tisular se basa en inducir la mitogénesis (aumentar el número de células para la cicatrización), estimular la angiogénesis de la mitosis de células endoteliales (lo cual se traduce en la formación de yemas capilares), producción de proteínas de la matriz extracelular y en la quimiotaxis de

fibroblastos, monocitos, células musculares y macrófagos. También estimula la fagocitosis en los neutrófilos y monocitos<sup>3,16,17,20,21,22,23,24</sup>

- Estimula la producción de fibronectina, una molécula de adhesión celular utilizada durante la proliferación y migración celular en la cicatrización; y ácido hialurónico<sup>3,16,17,20,21,22,23,24</sup>
- Se ha involucrado en el desarrollo de agrandamientos gingivales tras la toma de fenitoína. La fenitoína aumentaba la producción de PDGF por los macrófagos y la excesiva producción de este factor en la encía provocaba su hipertrofia<sup>3</sup>
- Es mitogeno para las células de origen mesenquimatoso como fibroblastos, células vasculares del músculo liso, células epiteliales y células granulosa. <sup>1, ,16,17,20,21,22,23,24</sup>

### **Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (IGF)**

Es una familia de proteínas séricas con una estructura en cadena simple que poseen una semejanza del 50% con la insulina. Existen dos tipos: IGF-I e IGF-II. Se ha demostrado que el activo a nivel de crecimiento óseo es el IGF-I que es el factor de crecimiento mas abundante en la matriz ósea.<sup>1,2,3,22,23,24</sup>

### **ACCIONES BIOLÓGICAS**

Entre sus acciones biológicas podemos destacar las siguientes:

- Su capacidad de estimular la síntesis de matriz ósea por:

- Un efecto directo en la función diferenciadora de los osteoblastos.<sup>3, 16, 22, 23,24</sup>
- Un aumento en la replicación de las células osteoprogenitoras.<sup>3,16,22</sup>
- Es capaz de estimular la actividad mitogénica y actúa como factor quimiotáctico de las células del ligamento periodontal<sup>3,22,23,24</sup>
- Es un agente quimiotáctico potente para las células vasculares endoteliales, originando un aumento de neovascularización de la herida<sup>1,3,16,22,23,24</sup>
- IGF-I estimula la síntesis de glucógeno en el hígado<sup>3,22,23,24</sup>
- Es capaz de actuar de forma sinérgica con el PDGF aumentando la regeneración periodontal<sup>1,3,16,22,23,24</sup>
- Favorece la formación de matriz incluyendo el colágeno y los proteoglicanos<sup>2,16,22,23,24</sup>
- Estimula la proliferación y diferenciación de los osteoblastos y tiene mayor efecto combinado con otros factores de crecimiento.<sup>1,16,22,23,24</sup>

### **Factor de Crecimiento Transformador (TGF)**

La primera vez que se identificó **se trataba de un factor que promovía la transformación de los fibroblastos en cultivo celular**, con la capacidad de estimular su crecimiento, la acción del TGF sobre estas células alteraba su fenotipo y las transformaba en células tumorales. Resultó ser una mezcla de dos proteínas TGFa y TGFb. Pertenece a la



superfamilia de proteínas que incluyen TGF  $\beta$ 1 hasta  $\beta$ 5, proteínas óseas morfogenéticas, activas e inhibitoras (**kingsley DM, 1994**).

**Se encuentra almacenado en forma inactiva en el hueso, además, ejerce efectos proliferativos y antiproliferativos, diferenciadores y antidiferenciadores dependiendo del tipo y madurez celular** <sup>1,2,3,14,20</sup>

## **ACCIONES BIOLÓGICAS**

TGF- $\alpha$  y EGF poseen muchas acciones biológicas comunes. Entre ellas:

- Aumentan la proliferación y la migración de las células epiteliales. <sup>1,2,3,14,15,17,20,21,22,23,24</sup>
- Modula la proliferación celular, generalmente como supresor. <sup>1,14,15,17,20,21,22,23,24</sup>
- Mejora la deposición de matriz extracelular aumentando la síntesis e inhibiendo la degradación. <sup>1,14,15,17,20,21,22,23,24</sup>
- Liberan iones calcio del hueso. El TGF- $\alpha$  es de 3 a 10 veces más potente que el EGF <sup>1,3,14,15,17,20,21,22,23,24</sup>
- Inhibe la actividad de los osteoblastos. De 10 a 100 veces más potente que el TGF- $\alpha$ . <sup>1,3,14,15,17,20,21,22,23,24</sup>
- Tiene efecto angiogénico. <sup>1,3,14,15,17,20,21,22,23,24</sup>
- Tiene efecto inmunosupresor a través de varios mecanismos. <sup>1,14,15,17,20,21,22,23,24</sup>
- Interviene en el desarrollo tumoral por dos mecanismos:

- Estimulando la proliferación celular por un mecanismo autocrino.  
3,14,15,17,20,21,22,23,24

- Induciendo la angiogénesis tumoral usando un mecanismo paracrino  
3,14,15,17,20,21,22,23,24

• TGF- $\beta$ : promueve la síntesis de matriz extracelular<sup>1,14,15,17,20,21,22,23,24</sup>

• Induce la expresión de receptores tipo beta para PDGF.  
1,14,15,17,20,21,22,23,24

• Estimula la síntesis de colágeno tipo I, fibronectina y osteonectina, así como la sedimentación de matriz extracelular y la quimiotaxis.  
1,14,15,17,20,21,22,23,24

• Disminuye la síntesis de metaloproteinasas (enzimas que degradan la matriz extracelular) y del factor activador del plasminogeno, teniendo como consecuencia la disminución en la destrucción de la matriz del tejido conjuntivo.<sup>1,20,21</sup>

• Inhibe la formación de osteoclastos, promueve la resorción del hueso por un mecanismo dependiente de la prostanglandina.<sup>1,20,21,23,24</sup>

• Es uno de los factores de conexión entre la reabsorción y la formación ósea.<sup>1,20,21,23,24</sup>

## **Factor de Crecimiento Fibroblástico ácido y básico (aFGF y bFGF)**

**Son proteínas de cadena sencilla que se originan a partir de precursores diferentes.**<sup>1</sup>

Los dos miembros son el FGF **ácido (FGF 1)** y el **básico (FGF 2)** ambos son proteínas que se unen a la heparina y ejercen sus efectos mitogénicos sobre las células de origen mesodérmico y neuroectodérmico, estimulan la formación ósea y también son antigénicos y además pueden actuar sobre otros factores de crecimiento como el TGF-  $\beta$  .<sup>2,15,20,21,22,23,24</sup>

Son una familia de polipéptidos cuya misión es la de controlar la proliferación, diferenciación y otras funciones celulares en aquellas células derivadas del mesodermo y neuroectodermo. Tiene un papel importante en los mecanismos de regeneración tisular.<sup>1,15,20,21,22,23,24</sup>

### **ACCIONES BIOLÓGICAS**

Entre sus acciones biológicas están las siguientes:

- Estimulación de la angiogénesis por un mecanismo directo, al estimular la mitosis y migración de las células endoteliales<sup>3,15,20,21,22,23,24</sup>
- Estimulación, proliferación y coordinación de la mitogénesis de múltiples tipos celulares como células de origen mesenquimatoso, como los fibroblastos, los osteoblastos, células capilares endoteliales, células vasculares endoteliales, condrocitos, células musculares lisas y mioblastos esqueléticos durante el crecimiento animal, mantenimiento y reparación tisular<sup>1,3,15,20,21,22,23,24</sup>

El FGF básico induce la migración celular. Gran variedad de las células sintetizan FGF, incluidos fibroblastos y osteoblastos. Hay cuatro tipos diferentes de receptores para FGF. <sup>1,16,20,21,22</sup>

### **Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)**

La molécula precursora de este factor es una glucoproteína, por proteólisis origina un fragmento de 53 aminoácidos, el factor de crecimiento epidérmico EGF. <sup>1,3,14,15,16,21,22</sup>

Su estructura es similar a la del factor de crecimiento transformador tipo alfa, se une a los mismos receptores que éste y su acción biológica es similar pero no idéntica. <sup>1,3,14,15,16,21,22</sup>

**Los fibroblastos del ligamento periodontal, los preosteoblastos y precondrocitos expresan un alto número de receptores para el EGF**  
<sup>1,3,15,16,17,21,22,23,24</sup>

Es un factor que estimula el crecimiento de los queratinocitos, se identificó en la saliva, el plasma, la orina, el sudor, el semen. Tiene efectos importantes en el desarrollo dental. <sup>2,22</sup>

El EGF es sintetizado en diversos tejidos: riñones, glándulas submandibular, glándula lacrimal, glándula Brunner y megacariocitos <sup>1,22</sup>

## ACCIONES BIOLÓGICAS

Entre sus acciones biológicas podemos destacar:

- **Efectos mitogénicos y quimiotácticos en fibroblastos y células epiteliales** .También induce la migración y división de las células epiteliales y aumentando la síntesis de proteínas como la fibronectina favoreciendo la reparación de las heridas, y se ha demostrado que tiene un efecto dosis-dependiente. <sup>1,3,14,15,16,21,22</sup>
- **Induce la formación rápida del diente.** Thesleff en 1987 demostró la presencia de receptores de EGF en los tejidos apicales de dientes en erupción. <sup>3,14,15,16,21</sup>
- **Estimula la formación del tejido de granulación.** <sup>3,14,15,16,21</sup>
- Induce la **mitosis** y la **migración celular**. <sup>1,14,15,16,21</sup>
- Participa en las primeras fases de la **reparación**, estimulando la **migración y división celular** y aumentando la síntesis de proteínas como la fibronectina. <sup>1,14,15,16,21,22</sup>

## Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VGF)

Se aisló originalmente a partir de cultivos celulares de hipófisis. Se trata de una proteína homodimérica cuya secuencia de aminoácidos tiene una similitud del 24% con PDGF-b, pero se une a diferentes receptores que el PDGF e induce distintos efectos biológicos. <sup>9</sup>

Es un mitógeno potente y selectivo para las células endoteliales. Aunque no se conoce con detalle su papel en la regeneración, su importancia queda manifiesta por su **acción angiogénica in vivo** <sup>1,3,15,21</sup>

En un estudio realizado por **Roberto Corneliniy** cols., se demuestra que el VEGF es un factor implicado tanto en el mantenimiento de la fisiología periodontal como en la progresión de periimplantitis, aunque todavía se requieren más estudios para aclarar su papel en estos procesos. <sup>314,15,21,22</sup>

## **ACCIONES BIOLÓGICAS**

- **Estimula la proliferación celular** en aquellos vasos sanguíneos que han sido dañados. <sup>1,21,22</sup>
- **Mitogeno** para células endoteliales. <sup>1,21,24</sup>
- Tiene gran importancia en los procesos de reparación por su acción angiogénica. <sup>1,15,16,20,21,22,23,24</sup>

## **Factor de crecimiento Derivado del Cemento (CGF)**

En 1993, Narayanan y Yonemura aislaron una nueva especie de factor de crecimiento en el cemento que no se asemeja en sus características a ninguno de los conocidos. <sup>3</sup>

Es mitógeno para los fibroblastos gingivales del ligamento periodontal y dérmico. Su acción como mitógeno está potenciada por el EGF. **No se conoce todavía como se libera ni el probable**

**potencial del cemento para regular el metabolismo y recambio de los tejidos de alrededor.** <sup>3</sup>

### **Proteínas Morfogenéticas Óseas (BMPS)**

**Son los factores más investigados, se han identificado por lo menos 15 que forman parte de la familia de los TGF-BETA, inducen la formación de nuevo tejido óseo y cartilaginoso** <sup>2,16,17,20,24</sup>

### **Interleucinas (IL)**

**Se consideraba que estos factores sólo interactuaban con células inmuno-lógicas. Se han identificado 12 y se producen en muchos tipos de células como los queratinocitos, los macrófagos y las células endoteliales** <sup>2</sup>

- El uso combinado de FC ha mostrado efectos sinérgicos para mejorar la cicatrización. Ejemplo: TDGF con TGF  $\alpha$ . <sup>3</sup>
- El efecto de los FC en el proceso regenerativo, probablemente sea una acción combinada con otros FC. <sup>3</sup>

- Los FC tienen actividad mitogénica, diferenciación y de migración celular. <sup>3,14,21</sup>
- Los FC actúan de manera local y sus acciones dependen de las circunstancias comerciales del entorno celular. <sup>3,17,20,21</sup>
- Los FC se interactúan con su receptor correspondiente para desencadenar acciones biológicas. Los receptores son proteínas que se encuentran en la membrana celular. <sup>3,20,21,24</sup>
- Los mecanismos de acción comienza al unirse a receptores específicos de membrana celular; para cada clase de FC existe un receptor específico. Entre los tipos celulares productores de los factores de crecimiento están los fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales y leucocitos, especialmente, monocitos y macrófagos. Además existen lugares de almacenamiento, como son las plaquetas (en los gránulos  $\alpha$ ) y el hueso (adheridos a la matriz ósea). (Fig. 4) <sup>3,15,16,17,21,22,24,23</sup>

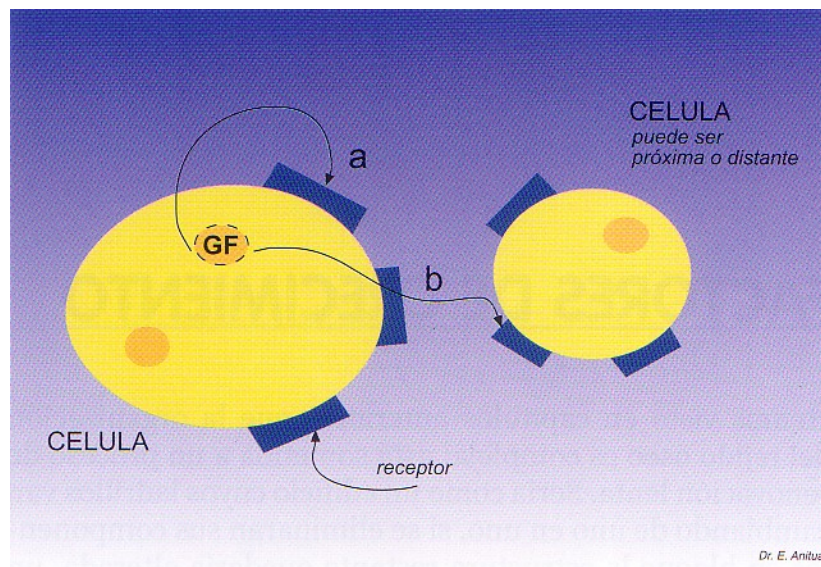


Fig. 4 Células básicas, bioquímica y factores de crecimiento asociados dentro y fuera del espacio ocupado por el injerto. <sup>3</sup>



- los FC liberados ante un estímulo, por los gránulos alfa de las plaquetas inducen la mitogénesis, angiogénesis, regulan la liberación de FC que sintetizan los fibroblastos y osteoblastos y aceleran la regeneración.<sup>3,20,21,22,23,24</sup>

## 2.2 Plasma Rico en Plaquetas

### 2.2.1 Introducción

La estimulación de la regeneración de tejidos del organismo ha sido uno de los retos más perseguidos y anhelados por los especialistas en variadas áreas terapéuticas. Con la aparición del Plasma Rico en plaquetas se cuenta con una técnica que permite la regeneración ósea mediante una sustancia autóloga, propia del individuo.(Fig 5)<sup>6,114,15,19</sup>

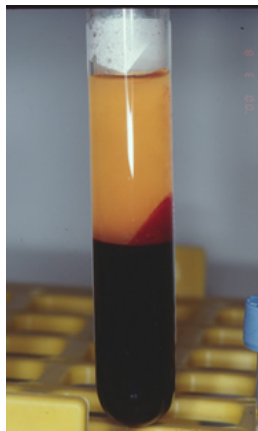


Fig. 5 Separación de los glóbulos rojos del resto del plasma después del centrifugado.

### 2.2.2 Historia

En 1994, un grupo de cirujanos empleó la colocación de un adhesivo de fibrina autógena al hueso esponjoso durante la reconstrucción mandibular separando de una muestra de sangre sus componentes y emplearon la fracción plasmática como crioprecipitado, observando una

consolidación ósea precoz por el mayor numero de células osteocomponentes que quedaban en la red de fibrina; mas adelante Marx y cols. Observando que el PRP aumentaba la concentración de plaquetas en los injertos, observándose al menos la presencia de tres factores de crecimiento PDGF, TGF  $\beta$ 1 y  $\beta$ 2. Las células esponjosas tenían receptores para los factores de crecimiento.<sup>12,14</sup>

Se comprobó que la adición de PRP aceleraba la formación ósea ; por lo tanto, era técnicamente posible secuestrar, concentrar y añadir un mayor numero de plaquetas ( y en consecuencia de factores de crecimiento) a los injertos óseos. <sup>12</sup>

### **2.2.3 Definición**

El PLASMA RICO EN PLAQUETAS es un preparado autólogo, no tóxico, no alergénico, obtenido por centrifugación de la sangre del paciente a intervenir. Con una pequeña cantidad se puede obtener de una manera muy sencilla un concentrado plaquetario rico en factores de crecimiento que no son más que proteínas que al liberarlos son capaces de estimular el crecimiento del hueso. <sup>10,13,19</sup>

El PRP(Plasma Rico en Plaquetas) es el contenido en plaquetas, tras la centrifugación de una fracción de sangre anticoagulada, que contiene elevadas concentraciones de trombocitos. las plaquetas contienen FGs si se obtiene un producto con mayor concentración de plaquetas los niveles de factores de crecimiento aumentan en relación lineal con el numero de plaquetas <sup>1,3,12,14,17</sup>

El plasma rico en plaquetas (PRP) consiste en la utilización del propio plasma del paciente para poder producir una mayor aceleración de la producción de hueso en un lugar donde se necesita.<sup>9,17</sup>

Su objetivo es producir la formación de hueso de forma precoz.<sup>9</sup>

El PLASMA RICO EN PLAQUETAS es un producto que se obtiene por **centrifugación diferencial de sangre autóloga**, es decir, extraída del mismo paciente, **logrando un producto concentrado de plaquetas ( 600.000 a 1.500.000 x mm )**, que al combinarse con la mezcla de activación de Trombina/Calcio constituye un "gel" que al ser aplicado localmente en forma tópica sobre la herida, potencia los mecanismos de regeneración, de manera rápida y eficaz. (Fig. 6)<sup>10,14,15,23</sup>

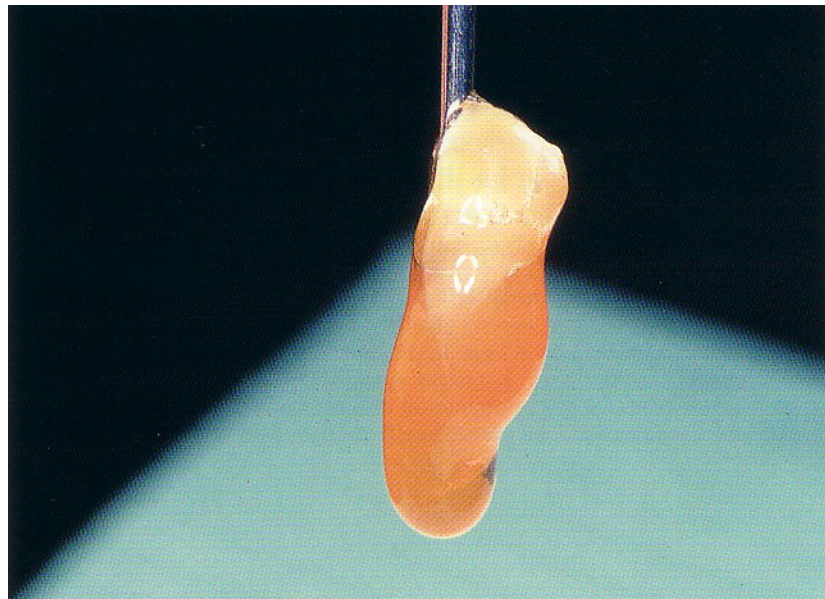


Fig.6 sustancia viscosa en que se convierte el plasma rico en factores de crecimiento una vez que ha coagulado gracias al calcio. Esta masa es la que se colocaría directamente en el lecho quirúrgico.

Un coágulo natural de la sangre, contiene un 94% de glóbulos rojos, un 5% de plaquetas y menos de un 1% de glóbulos blancos.<sup>10</sup>

Un coágulo o gel de PLASMA RICO EN PLAQUETAS contiene un 95% de plaquetas, un 4% de glóbulos rojos y un 1% de células blancas.<sup>10</sup>

Mediante la centrifugación de la sangre, también obtenemos PLASMA POBRE EN PLAQUETAS ( P.P.P ), que es el plasma residual obtenido en la segunda parte del procedimiento, que contiene los factores de la coagulación y fundamentalmente el **fibrinógeno, proteína presente en el plasma humano**. Su función en la última etapa de la cascada de coagulación es la de convertirse en fibrina, previa activación por la molécula de **trombina y calcio**. La malla de fibrina así constituida permite el atrapamiento de las plaquetas y la estabilización del coágulo sanguíneo, contribuyendo también a la rápida y efectiva cicatrización de los tejidos blandos que cubren la zona a regenerar.<sup>10,19</sup>

**Las plaquetas desempeñan un papel muy importante dentro del PRP, ya que constituyen la principal fuente de actividad mitógena en el plasma sanguíneo y van a funcionar como vehículo portador de factores de crecimiento y de otras proteínas que desempeñan un papel importante en la biología ósea, como son la fibronectina y otras proteínas adhesivas.**<sup>1,3,19</sup>

#### 2.2.4 Efectos del PRP

Esta es una secuencia grafica de un proceso de reparación, en una cavidad provocada en un tejido sano:

- Las plaquetas presentes liberan factores de crecimiento PDGF y TGF beta.<sup>6</sup>

- El PDGF tiene varias acciones:<sup>6</sup>

  - Osteoconductiva: dirigiendo las Stem a células osteoprogenitoras.<sup>6</sup>

  - Mitógenas: aumentando la proliferación de células en reparación.<sup>6</sup>

  - Angiogeneticas: aumentando por mitosis continuas brotes vasculares.<sup>6</sup>

- El TGF beta actúa sobre:<sup>6</sup>

  - El pre osteoblasto, induciéndolo a la mitogénesis.<sup>6</sup>

  - EL osteoblasto, para que secrete matriz osteoide.<sup>6</sup>

  - El osteoclasto , inhibiendolo.<sup>6</sup>

  - El fibroblasto, estimulando su crecimiento, y favoreciendo la neoformación ósea.<sup>6</sup>

#### 2.2.5 Indicaciones

## **A) ODONTOLÓGICAS:**

- Alvéolo postextracción <sup>10,15,17</sup>
- Colocación de implantes en hueso tipo III y IV <sup>10,15</sup>
- Colocación inmediata de implantes <sup>10,15,17,20,21</sup>
- Levantamiento de piso de seno <sup>10,15,17,20,21</sup>
- Relleno de defectos óseos <sup>10,15,17,20,21</sup>
- Tratamiento periodontal <sup>10,15,17,20,21,22,23,24</sup>
- Comunicaciones bucosinuales <sup>10</sup>
- Fístula buconasal <sup>10</sup>
- Cuando nos falta hueso a nivel de cirugía. <sup>9,15,17,19</sup>
- Para reponer el sitio que se queda en el hueso después de la extirpación de un quiste. <sup>9</sup>
- Siempre que tengamos que compactar un injerto óseo. <sup>6,17</sup>
- Siempre que queramos utilizar fibrina autóloga. <sup>6,19</sup>
- Adhesivo biológico <sup>12,17,19</sup>
- Cohesionar injertos óseos o biomateriales particulados. <sup>12</sup>
- Como membrana biológica o como spray para aumentar la adhesividad de colgajos sintéticos o mucosos al lecho receptor. <sup>12</sup>

## **B) TRAUMATOLÓGICAS:**

- Artroscopias <sup>10</sup>

- Cirugía traumatológica <sup>10</sup>
- Todo tipo de regeneración ósea guiada <sup>10</sup>

### **C) DERMATOLÓGICAS:**

- Cicatrización epitelial. <sup>7,10</sup>
- Tratamiento de úlceras crónicas de piel (pie diabético, etc.) <sup>10</sup>
- Cirugía plástica y reparadora <sup>10</sup>
- Nuevas indicaciones médicas y quirúrgicas. <sup>710</sup>

#### **2.2.6 Contraindicaciones**

- Discrasias sanguíneas (leucemia, trombosis, anemias). <sup>3</sup>

#### **2.2.7 Ventajas**

- **Seguridad:** Por tratarse de un producto totalmente autólogo, evita cualquier riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas o reacciones inmuno alérgicas. <sup>10</sup>
- (La centrifugación se realiza a bajas revoluciones con la finalidad de mantener la integridad plaquetaria.) <sup>10</sup>
- **Eficacia:** La eficacia del producto está asegurada por pruebas de número y función plaquetaria. <sup>10</sup>
- **Sencillez del procedimiento:** La extracción de sangre es proporcional a la cantidad de P.R.P necesario, no afectando la

volemia del paciente. Por ejemplo, con sólo extraer 10 cm de sangre se puede realizar relleno de un alvéolo, con 40 cm levantamiento de piso de un seno maxilar, etc. Para su uso, sólo tendrá que activar el producto con el cloruro de calcio ( ampolla provista en el sachet ), minutos antes de su utilización. <sup>10</sup>

- **Fácil manipulación** <sup>10</sup>
- **Económico:** Considerando la seguridad y efectividad que brinda. <sup>10</sup>
- **Usos en las Distintas Disciplinas** <sup>10,17</sup>
  - Crecimiento y maduración ósea. <sup>12</sup>
  - sellados de heridas (aproximación de colgajos) <sup>12</sup>
  - hemostasia (detención de sangrado capilar y de potenciales hematomas) <sup>12</sup>
  - Preparación de forma inmediata 15-20 minutos. <sup>6</sup>
  - Nulo efecto antigénico. <sup>6</sup>
  - Acelerar la reparación ósea al fortalecer la calidad del hueso formado (osteogénesis). <sup>10,17</sup>
  - Inducir la prematura cicatrización de las heridas, ya que aumenta la revascularización (angiogénesis) y estimula la síntesis y diferenciación de las células precursoras. <sup>10</sup>
  - Acelerar la reparación y cicatrización de las heridas, liberando factores que estimulan la reproducción de las células (fibroblastos y células endoteliales). <sup>10,17</sup>
  - Compactar y retener el material de injerto, tanto autólogo como cualquier biomaterial, aportando estabilidad y adhesión. <sup>3,12</sup>
  - Es un excelente osteoconductor y osteoinductor. <sup>3,17</sup>



- La fibrina autóloga obtenida con el PRP se puede utilizar a modo de membrana biológica para retener el injerto<sup>3,17</sup>

### **2.2.8 Desventajas**

Únicamente es contraindicada en pacientes con alteraciones sanguíneas.

## CAPITULO III

### TECNICA DE OBTENCION DEL PRP

#### 3.1 Tipos de Centrifugas

Se trata de unos sistemas diseñados específicamente para la preparación rápida de concentrado de plaquetas a partir de una pequeña muestra de sangre. Permiten la concentración de los factores de crecimiento naturales que se encuentran en las plaquetas.<sup>12</sup>

Se han comercializado numerosos kits que permiten obtener el preparado del plasma rico en plaquetas como son:

- **Sistema BTI PRGF**<sup>12</sup>
- Harvest Smart PReP system<sup>12</sup>
- PCSS, 3i<sup>12</sup>
- Haemonetics Cell saver 5<sup>12</sup>
- Curasan PRP kit AG<sup>12</sup>
- Friaden Schutze, PRP kit<sup>12</sup>
- Symphony Platelet Concentrate System<sup>12</sup>
- Secuestra 5000 centrifugacion<sup>12</sup>
- Centra CL2<sup>12</sup>
- Clinaseal Laboratory Centrifuge<sup>12</sup>
- Plasma Seal<sup>12</sup>
- **Smart PRP** (Harvest Technologies, Norwell, MA).<sup>3</sup>
- **3i Platelet Concentrate Collection System.**<sup>3</sup>
- The Plasma Seal (Plasma Seal, San Francisco, CA).<sup>3</sup>
- Platelet Concentrator (Impl Innovations).<sup>3</sup>

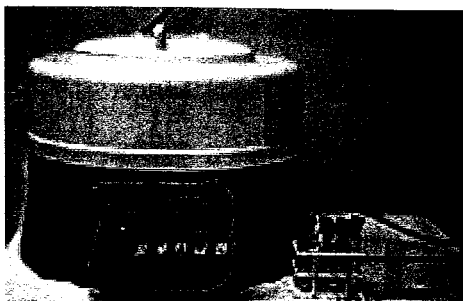


Fig 7 Representación de un sistema de centrifuga

Todos pueden procesar cantidades pequeñas de sangre total, de 45 a 60 ml, para obtener de 5 a 6 ml de PRP, por ciclo. <sup>3</sup>

El Smart PRP y el 3i Platelet Concentrate Collection System son los únicos, aceptados por la FDA para la producción de PRP. <sup>3</sup>

### 3.1.1 Requisitos de las Centrifugas

Deben contar con las siguientes características:

- Sistema viable en práctica ambulatoria. <sup>12</sup>
- Debe concentrar las plaquetas ente 3-6x de los niveles básales. <sup>12</sup>
- El concentrado debe tener y preservar plaquetas viables. <sup>12</sup>
- Cuando las plaquetas se activan, deben liberar factores de crecimiento de 7-10 días. <sup>12</sup>

Las diferencias radican en los sistemas de recogido del producto, las fuerzas recibidas durante el centrifugado, el tipo de anticoagulante utilizado, los niveles de factores obtenidos, la viabilidad plaquetaria y el activador empleado. <sup>12</sup>



Fig. 8 Sistema de Plasma Rico en Plaquetas PRP

### 3.2 Forma de obtención

#### 3.2.1 Historia de la Técnica

Para la obtención de los factores de crecimiento se colocaba un catéter venoso central, extrayendo de 400 a 450 ml de sangre, se agregaba un **anticoagulante: C.P.D. ( citrate phosphate dextrose )**.<sup>6</sup>

En una proporción de 1 ml de C.P.D. por cada 5 ml. de sangre. Centrifuga a 5.600 rpm con una velocidad de obtención de 50 ml por minuto. Se separaba así los tres componentes sanguíneos: capa eritrocitaria abajo, P.R.P. ( plasma rico en plaquetas) también llamado buffy coat en el centro y P.P.P. (plasma pobre en plaquetas) arriba.<sup>6</sup>

Se obtenía 200 ml de P.P.P., sobre 70 de P.R.P., y sobre 180 de hematíes. Una vez recogida la capa de P.P.P. se bajan las revoluciones de la centrifugación a 2.400 para conseguir una separación precisa del P.R.P. y la serie roja. El resto de la extracción, P.P.P., y serie roja es reintroducido al paciente por el mismo catéter ó a través de una vía periférica.<sup>6,16,17</sup> (Fig. 9)

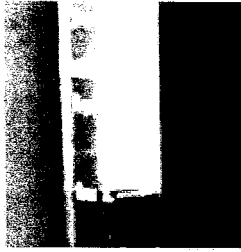


Fig 9. Concentrado de los tres componentes sanguíneos.

**Para aplicar el P.R.P. se requiere iniciar el proceso de coagulación con una mezcla de 10 ml. de cloruro cálcico al 10% con trombina bovina tópica de 10.000 unidades (Gentrac).<sup>6,16,17</sup>**

El protocolo para utilizar el P.R.P., requiere usar jeringas individuales para cada mezcla, que contiene del orden de 6 ml, de P.R.P., 1 ml. de la mezcla de cloruro cálcico y trombina y 1 ml. de aire para completar el proceso. La jeringa se agita durante 6-10 segundos para homogeneizar el producto de forma que el P.R.P., ahora en forma de gel, se pueda añadir con el material de relleno ó con el injerto para que el cirujano remodele la reconstrucción.<sup>6,16,17</sup>

**Anitua.E.(1999) utilizaba P.R.G.F. (plasma rico en factores de crecimiento) como preparación de futuros lechos para implantes. Dicho P.R.G.F. lo obtenía extrayendo 20 ml de sangre de cada paciente usando tubos de 5 ml. conteniendo el 10% de citrato trisódico como anticoagulante.<sup>6,16,17</sup>**

Los tubos eran centrifugados a 160 G durante 6 minutos a temperatura ambiente. La sangre era así separada en sus tres elementos básicos. **La serie roja abajo, el plasma rico en factores de crecimiento, en el**

**centro y el plasma pobre en factores de crecimiento arriba.** Uno de cada cinco ml de plasma pobre era desechado. <sup>6,16,17</sup>

El plasma restante era recogido incluyendo 1-2 ml de células rojas de la parte superior y transferido a tubos Eppendorf, donde le añadían 50  $\mu$ L. de cloruro cálcico al 10%. Después de 15-20 minutos adquiría la consistencia de gel. El tiempo de aplicación se estandarizó entre 5 y 10 minutos. <sup>6,16,17</sup>

De este modo se simplificó la técnica, acortando tiempos, necesitando menos cantidad de sangre del paciente y abaratando costos. <sup>6,16,17</sup>

### **3.2.2 Técnica del Tratamiento Intravenoso**

#### **3.2.2.1 Selección de la vena**

Los factores principales a considerar son:

- 1.- La localización adecuada. <sup>1</sup>
- 2.- La condición de la vena. <sup>1</sup>
- 3.- El propósito de la infusión. <sup>1</sup>
- 4- Duración de la terapéutica. <sup>1</sup>

#### **3.2.2.2 Punción venosa**

El objetivo es la extracción de muestras de sangre para el tratamiento de PRGF. <sup>1</sup>

### 3.2.2.3 Material Necesario

- Gasas o algodón. <sup>1</sup>
- Solución antiséptica. <sup>1</sup>
- Compresor elástico (Esmarch). <sup>1</sup>
- Agujas desechables estériles o agujas con aletas de fijación (Venofix). <sup>1</sup>
- Apósito estéril. <sup>1</sup>
- Sistema de extracción de sangre venojet con tubos citrados. <sup>1</sup>
- Guantes. <sup>1</sup>
- Contenedores para agujas. <sup>1</sup>

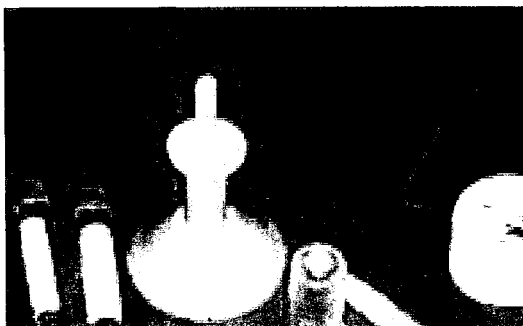


Fig. 10. Material extracción sanguínea, sistema vacutainer

### 3.2.2.4 Precauciones

- Colocar el compresor elástico a una distancia de 8-10 cm por encima de la zona de punción. <sup>1</sup>
- El pulso arterial no debe ser interrumpido por la compresión. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>

- Localizar una vena en la fosa antecubital, antebrazo o dorso de la mano. <sup>1</sup>
- Para la punción deben examinarse las venas en el siguiente orden. La vena de elección será la que valoremos de mayor calibre y mas accesible. <sup>1</sup>

1° fosa antecubital.<sup>1</sup>

- vena mediana.<sup>1</sup>

- vena basilica.<sup>1</sup>

- vena cefálica.<sup>1</sup>

2 ° antebrazo.<sup>1</sup>

- vena cefálica.<sup>1</sup>

3 ° dorso de ambas manos. <sup>1</sup>

- venas del dorso de la mano. <sup>1</sup>

- Una vez realizada la punción procurar no mover la aguja para evitar lesionar tejidos. <sup>1</sup>

### **3.2.2.5 Preparación del Paciente**

- Acomodar al paciente acostado o sentado con el brazo extendido o semiflexionado con la palma de la mano hacia arriba.<sup>1</sup>
- Informarle de la técnica que se la va a realizar. <sup>1</sup>



### **3.2.2.6 Técnica**

1. Una vez localizada la vena, colocar el Esmarch por encima de una zona de punción, en forma de medio lazo, sin anudar, dejando las puntas sueltas. <sup>1</sup>
2. Para favorecer la visualización venosa podemos:
3. Montar el sistema de extracción. <sup>1</sup>
4. Colocarse los guantes. <sup>1</sup>
5. Desinfectar la zona de punción. <sup>1</sup>
6. Estirar la piel con la yema de los dedos e introducir la aguja “con el bisel hacia arriba” formando un ángulo de 15° con el brazo perforando la piel para luego dirigirla hacia la vena. <sup>1</sup>
7. Cuando afluya sangre nos indicara que estamos en vena. <sup>1</sup>

### **3.2.2.7 Extracción**

Si retirar el Esmarch, colocar el sistema venojet de extracción para sobre él acoplar los tubos con una ligera presión y extraer las muestras necesarias para la preparación del PRGF. Durante la punción venosa, para no contaminar la sangre con tromboplastina tisular (liberada en el lugar de la punción y que puede activar la coagulación), se ha de causar un daño mínimo a los tejidos circundantes. Si observamos un lento flujo de la sangre debemos mover la palomita para recuperar el flujo. Si no es posible debemos desechar esa vía. <sup>1</sup>

8. al finalizar la extracción retiraremos el Esmarchs y la aguja presionando con una gasa seca la zona de punción para evitar hematomas. <sup>1</sup>

9. cubrir la zona de punción gasa y esparadrapo o colocar un apósito autoadhesivo. <sup>1</sup>
10. identificar correctamente los tubos. <sup>1</sup>

### **3.2.2.8 Complicaciones**

1. **PUNCIÓN ARTERIAL:** produce dolor mas vivo y la sangre fluye mar roja y abundante. <sup>1</sup>
2. **PUNSIÓN NERVIOSA:** el dolor es aun más acusado. Como vasos y nervios suelen ser paralelos, existe la posibilidad de que la aguja penetre en uno de estos. No debemos profundizar con la aguja para evitar lesionar el nervio cubital. Con la técnica descrita ninguna de estas complicaciones o parecen probables. <sup>1</sup>
3. salirse del vaso provocando una extravasación y por lo tanto un hematoma. <sup>1</sup>

## **3.3 Técnica actual para la Obtención del PRP**

### **3.3.1 Técnica actual**

Esto lo podemos llevar a la práctica habitual, mediante la preparación de un concentrado de plaquetas provenientes de sangre total, que luego de su activación con cloruro de calcio, constituye el producto hoy conocido por nosotros como PLASMA RICO EN PLAQUETAS ( P.R.P ). <sup>10</sup>

## **Los Pasos a seguir en el consultorio Odontológico son:**

Han permitido reducir la extracción sanguínea necesaria para obtener de 450 ml a 40-110 ml . Así se consigue de 6 a 12ml de PRP desechando la sangre no utilizada. <sup>3,14,15,16,17,20,21,22,23,24</sup>

**De manera sistemática el método de obtención de PRGF propuesto por el Dr. Anitua es el siguiente:** <sup>3, 14,15,16,17,20,21,22,23,24</sup>

I. Se realiza la extracción de sangre unos minutos antes de comenzar la cirugía. (Fig 11) <sup>3, 14,15,16,17,20,21,22,23,24</sup>



Fig 11. Extracción de plasma con plaquetas para su ulterior procesado

Se utilizan tubos esté-riles con **citrato sódico a13, 8 % como anticoagulante**. El hecho de realizar la extracción de sangre de forma previa y no utilizar sangre resultante de la cirugía es porque la cirugía, por sí misma, implica la activación de la cascada de la coagulación. (Fig12) <sup>3, 14,15,16,17,20,21,22,23,24</sup>

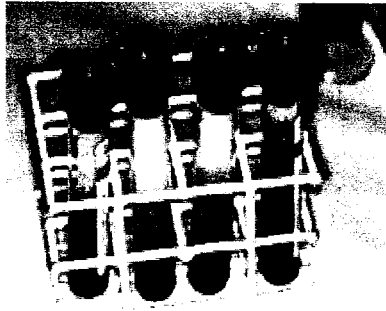


Fig 12. Tubos de citrato de sodio

1. La extracción oscila entre los **10 y 50 cm de sangre**, dependiendo esto de la cantidad de P.R.P y P.P.P que se requiera, teniendo en cuenta que por cada 10 cm de sangre, se obtiene aproximadamente **1 cm de P.R.P y 1 cm de P.P.P.** obteniendo un volumen proporcional al caso quirúrgico (Fig13)  
6,10, 14,15,16,17,20,21,22,23,24



Fig. 13 PRP fresco / Plasma Rico en Plaquetas

2. Previo al centrifugado, se realiza un recuento de plaquetas y una prueba de funcionalismo plaquetario asegurando la viabilidad de las mismas. (Fig 14) <sup>10, 14,15,16,17,20,21,22,23,24</sup>



Fig 14. Recuento de plaquetas

3. Se centrifuga el plasma con un equipo digital durante 7/8 minutos, a una velocidad de centrifugación de 280 G a temperatura ambiente (Fig 15).<sup>3,6,10, 14,15,16,17,20,21,22,23,24</sup>

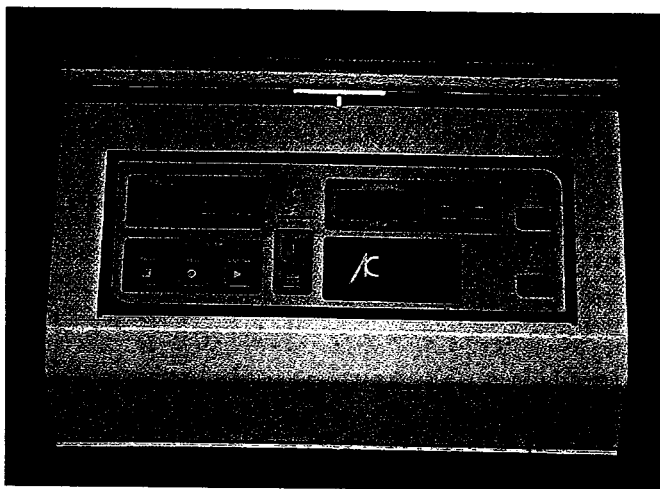


Fig 15. Equipo PRGF para la centrifugación y la preparación del plasma

4. El plasma se separa en fracciones mediante pipeteado muy meticuloso para no crear turbulencias en las fracciones obtenidas. Si se remueve la serie roja se debe desechar el tubo contaminado debido a que se ha producido la hemolización del plasma. (Fig. 16).<sup>3,6,10, 14,15,16,17</sup>



Fig 16. P.R.P. pipetado

Los primeros 0,5 cc (**fracción 1**), es un plasma pobre en plaquetas y por tanto pobre en factores de crecimiento. Los siguientes 0,5 cc (**fracción 2**) corresponderán a un plasma con un número de plaquetas similar al que tiene la sangre periférica. La fracción de plasma rico en plaquetas son los 0,5 cc inmediatamente encima de la serie roja (**fracción 3**). (Fig 17)<sup>3,6,10, 14,15,16,17,20,21,22,23,24</sup>

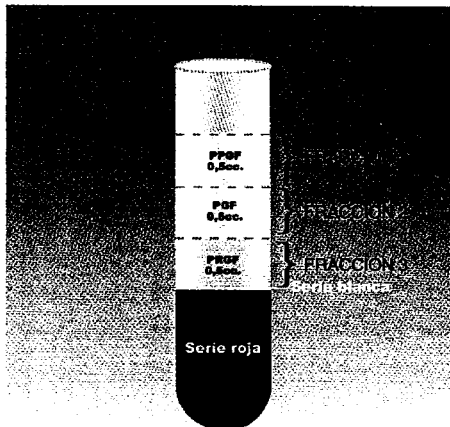


Fig 17. Distribución de las de las diferentes fracciones

Clínicamente se ha demostrado que una pequeña porción de la parte superior de la capa de células rojas, contiene plaquetas más inmaduras y más grandes, por lo tanto también se incluye en el P.R.P (a esto se le debe su color rosado ). (Fig 18)<sup>10, 14,15,16,17,20,21,22,23,24</sup>

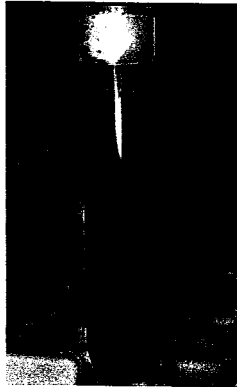


Fig 18. Plasma centrifugado. Separación de los glóbulos rojos del resto del plasma después del centrifugado.

5. Una vez que tenemos la fracción de PRP, para provocar la formación del coágulo añadimos **0,05cc de cloruro cálcico al 10%** por cada cc de PRP y entre **5 y 8 minutos se nos formará el coágulo.** (Fig 19)<sup>3,6,10, 14,15,16,17,20,21,22,23,24</sup>



Fig. 19. Cloruro de calcio y trombina

**Obteniéndose un gel consistente amarillo rosado PRP y mas transparente PPP se pueden mezclar con sustitutos autólogos o**

sintéticos, permitiendo un fácil manejo de las partículas que quedan incluidas en el gel. (Fig 20)<sup>6, 14,15,16,17,20,21,22,23,24</sup>



Fig 20. Fragmento del plasma rico en proteínas después de su coagulación al añadirle Cloruro Cálcico

Se ha demostrado que las plaquetas más recientemente sintetizadas y , por lo tanto, con una gran actividad, son grandes y están mezcladas con el primer milímetro de la fracción de células rojas, por lo que algunos autores proponen el utilizar también esta pequeña parte. (Fig. 21)<sup>6,21,24</sup>

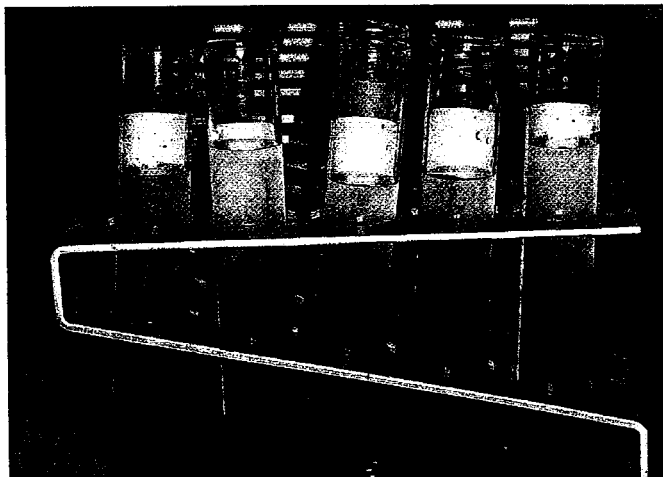


Fig. 21. En el tubo de la izquierda se observa que el plasma tiene una coloración mas rosácea, esto se debe a un exceso de tromboplastina por el trauma de la punción. este tubo se desecha



Una vez producido el coagulo, se procederá rápidamente a su colocación en el sitio receptor. en profundidad el P.R.P, y de manera superficial e inmediatamente antes de la sutura, el P.P.P. (Fig 22)<sup>10</sup>

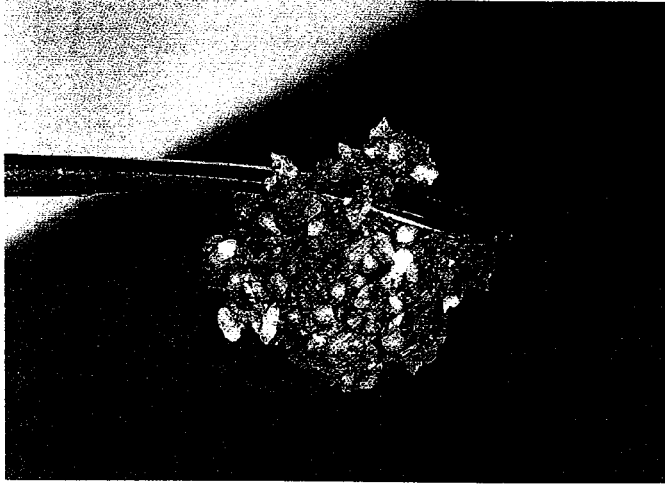


Fig. 22. Coagulo englobando un biomaterial (Bio-oss)

**Si tomamos las dos primeras fracciones y las añadimos también cloruro cálcico obtenemos fibrina autóloga que se puede utilizar como membrana o tapón hemostático, dado su alto poder cicatrizante.**<sup>3, 14,15,16,17,20,21,22,23,24</sup>



Fig. 23. Histología después de 3 meses con PRP

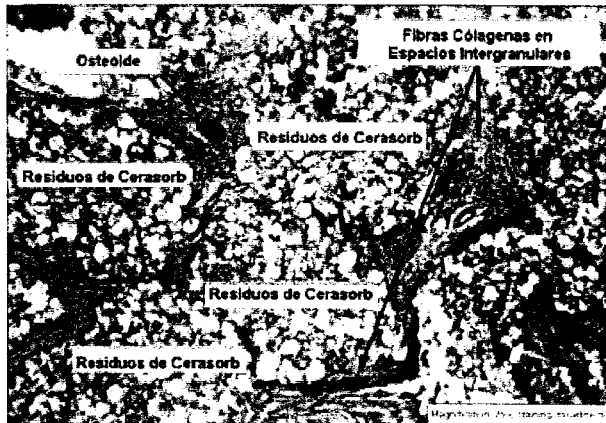


Fig. 24. Comparación - Histología después de 3 meses sin PRP

### 3.3.2 Indicaciones para el Paciente

1. Deberá concurrir en ayunas de alimentos sólidos o lácteos 4 a 6 hs. antes de la extracción de sangre. <sup>10</sup>
2. Deberá abstenerse de ingerir fármacos con actividad antiplaquetaria como por ejemplo: aspirina u otros antiinflamatorios desde 7 días previos al procedimiento, hasta 7 días posteriores a éste. Recomendamos como analgésicos-antiinflamatorios a los inhibidores de la COX2.( comercialmente conocidos como Doxtran, Vioxx, etc. ).<sup>10</sup>

### 3.4 Aplicación y uso del PRP

En los últimos años se han ampliado las indicaciones para otros tipos de cirugías y enfermedades clínicas, fundamentalmente en pacientes con trastornos de la coagulación de la sangre, diabetes u otros trastornos metabólicos. <sup>10</sup>

Los últimos adelantos en **implantología** para aumentar la adhesión implante-hueso, es decir la oseointegración, se dirigen a aumentar o mejorar los mecanismos intrínsecos de respuesta celular, centrándose en un elemento nuevo: la sangre y sus componentes. <sup>6,14,15,17,19,20,22,23,24</sup>

El primer campo donde se ha puesto en práctica esta técnica ha sido en la **cirugía oral**. Con esta estrategia se ha conseguido que una extracción dentaria cicatrice en menos de la mitad de tiempo y de forma más indolora, disminuyendo notablemente los riesgos de infección en fumadores, diabéticos, etc. También se utiliza para corregir defectos óseos alrededor de implantes dentales. <sup>6,14,15,17,19,20,22,23,24</sup>

No obstante, el especialista considera que la técnica puede llegar a emplearse en numerosos campos. Ya se ha conseguido estimular la osteogénesis después de la extirpación de quistes gracias al empleo del plasma rico en factores de crecimiento. Además, puede resultar de gran ayuda en la fijación de implantes de cadera y rodilla, al crear una interfase proteica entre el hueso y la prótesis.<sup>10, 14,15,17,19,20,22,23,24</sup>

Otras posibles aplicaciones de la técnica serían la consolidación de fracturas y la cicatrización de quemados.<sup>6,14,15,17,19,20,22,23,24</sup>

Esta técnica se utiliza también en:

- Periodoncia para regenerar hueso ya perdido.<sup>14,15,16,17,19</sup>
- También se aplica en cirugía estética en mesoterapia.<sup>14,15,17,19</sup>
- Ortopedia.<sup>17,19</sup>

## CONCLUSIONES

El uso de diferentes mecanismos como barreras, injertos y factores de crecimiento en la terapia periodontal regenerativa ha sido asociada al concepto de regeneración tisular guiada.

La población de células residentes en el periodonto puede producir nuevo cemento, hueso alveolar y ligamento periodontal siempre y cuando las células epiteliales y los fibroblastos gingivales sean excluidos.

La regeneración de cualquier tipo tisular es un complejo proceso biológico que requiere intrínsecamente una interacción regulada entre células, factores de crecimiento de acción local, así como componentes de la matriz extracelular en la cual estas entidades interactúan.

El futuro de la regeneración tisular guiada estará diseñado para ejercer más actividades biológicas que deberán asegurar resultados clínicos más predecibles en situaciones que son desafiantes actualmente.

El uso de los concentrados de plaquetas (PRP) ha resultado ser una innovación en el campo odontológico y, a medida que nos actualizamos nos damos cuenta de que existen nuevos estudios experimentales conllevando a un éxito clínico, radiográfico, e histológico en la terapia periodontal.

Los resultados obtenidos por Anitua en un estudio con 1.800 implantes demuestran que el empleo de esta sustancia autóloga mejora un 136 por ciento la aposición ósea a los dos meses, es decir, la adherencia del hueso es 2,6 veces superior a lo normal en el mismo periodo de tiempo. Además, los resultados en los dos años en los que se lleva estudiando han sido del 99 por ciento de casos exitosos.

Incluso los controles radiográficos nos han demostrado que la densidad de hueso a los seis meses fue del 74 por ciento con PRP y del 55 por ciento de producción de volumen óseo sin PRP. Así que el incremento promedio que también obtuvo de plaquetas fue de 3,38 veces. **Este es el único estudio clínico con pacientes que documenta el efecto del incremento plaquetario en el resultado clínico.**

Los estudios científicos muestran buenos resultados de la utilización de PRP en tejidos blandos, pero, su utilización a nivel óseo no está tan clara. Sin embargo, la utilización del PRP es hoy por hoy una de las técnicas mas seguras para la regeneración periodontal.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Anitua Aldecoa E. UN NUEVO ENFOQUE EN LA REGENERACIÓN ÓSEA. Plasma Rico en factores de crecimiento. Ed puesta al día publicaciones. España. 2000.
2. <http://encolombia.com/odontologia/foc/odonto205-regeneracion3>
3. [www.scielo.isciii.es/pdf/peri/v16n2/original2.](http://www.scielo.isciii.es/pdf/peri/v16n2/original2)
4. [www.medilegis.com/bancoconocimiento/0/odontologia-v1n4-ABP](http://www.medilegis.com/bancoconocimiento/0/odontologia-v1n4-ABP)
5. J Baladron, C. Colmenero, J. Elizondo, et al. "CIRUGÍA AVANZADA EN IMPLANTES". España. Ed. Ediciones Ergon. 2002.
6. [www.odontologia-online.com/casos/part/OC/OC04/oc04.html](http://www.odontologia-online.com/casos/part/OC/OC04/oc04.html)
7. Romanelli H. y Adams Pérez. E. "FUNDAMENTOS DE CIRUGÍA PERIODONTAL". Bogota. 1<sup>ra</sup> edición. Amolda. 2004.
8. [http://salud.medicinatv.com/webcast/muestra.asp?id\\_wc=686](http://salud.medicinatv.com/webcast/muestra.asp?id_wc=686)
9. [http://www.clinicapardinas.com/esp/es\\_regeneracion.htm](http://www.clinicapardinas.com/esp/es_regeneracion.htm)
10. <http://www.red-dental.com/ot006401.htm>
11. <http://www.odontologiaonline.com/casos/part/JMLT/JMLT02/jmlt02.html>

12. [http://www.esorib.com/PRP15\\_04\\_04.html](http://www.esorib.com/PRP15_04_04.html)
13. <http://www.med-estetica.com/Cientifica/Revista/n25/pefe.htm>
14. Tolga Fikret Tozum, Burak Demiralp. Platelet Rich Plasma: A promising Innovation in Dentistry. *J Can Dent Assoc.* 2003 Nov; 69 (19) : 664. review.
15. Lien-Hui Huang, Rodrigo E. F: Nieva, Stephen E. Soehren, William V. Giannovile, and Hom-Lay Wang. The Effect of Platelet-Rich Plasma on the Coronally Advance Flap Rott Coverage produce: a pilot Human Trial. *J Periodontol* 2005; 76: 1768- 1777.
16. José Maria Martínez González, Jorge Cano Sánchez, Juan Carlos Gonzalo Lafuente, Julian Campo Trapero, German Carlos Esparza Gómez, Juan Manuel Seoane Leston. ¿Existen Riesgos al utilizar los concentrados de Plasma Rico en Plaquetas PRP de uso ambulatorio? *Medicina Oral* 2002; 7: 375- 90.
17. Eduardo Anitua, Mikel Sanchez, Alan T. Nurden, Paquita Nurden, Gorka Orive and Isabel Andia. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *TRENDS in Biotechnology.* 2006; Vol. 24 No.5
18. Kazuhiro Okuda, Hideaki Tai, Kitoshi Tanabe, Hironobu Suzuki, Tadashi Sato, Tomoyuki Kawase, Yoshinori Saito, Larry F. Wolf, and Hiromasa Yoshie. Platelet Rich Plasma Combined with a porous hydroxyapatite grafo for the treatment of intrabony periodontal defect in humans: A comparative controlled clinical study. *J Periodontology.* 2005; 76: 890-898.



19. Emmanuel Soffer, DDS, Jean Pierre Ouhayoun, DDS, PhD, and Fani Anagnostou, DDS, PhD. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 95: 521-8.
20. Tomoyuki Kawase, Kazuhiro Okuda, Yoshinori Saito, and Hiromasa Yoshie. In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming- growth factor-  $\beta$  or platelet- derived growth factor. *J Periodontology.* 2005; 76: 760-767.
21. Tomoyuki Kawase, Kazuhiro Okuda, Larry F. Wolf, and Hiromasa Yoshie. Platelet rich plasma- derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontology.* 2003; 74: 858-864.
22. Kazuhiro Okuda, Tomoyuki Kawase, Manuba Momose, Masashi Murata, Yoshinori Saito, Hironobu Suzuki, Larry F. Wolf, and Hiromasa Yoshie. *J Periodontology.* 2003; 74: 849-857.
23. Tomoyuki Kawase, Kazuhiro Okuda, Yoshinori Saito, Norio Amizuka, Hironobu Suzuki, and Hiromasa Yoshie. *In vitro cell dev Biolo Anim.* 2005; May-Jun; 41 (5-6) : 171-6.
24. Filippo Graziani, Silvia Cie, Francesco Ducci, Maurizio Tonetti, Mario Gabriele. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin. Oral. Impl. Res.* 2006;17: 212-219.

25. Mariko Naito, Eiko Sakai, Yixin Shi, Hiroshi Ideguchi, Mikio Shoji, Naoya Ohara, Kenji Yamamoto, and Koji Nakayama. Molecular Microbiology. 2006; 59: 152- 167.
26. Anita E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous Platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. Rev esp Cirug y Maxilofac 2004; 91: 4-15.