



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**APLICACIONES CLÍNICAS DEL
PLASMA RICO EN FACTORES DE
CRECIMIENTO EN LA CIRUGÍA BUCAL**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

ALFONSO VENEGAS RODEA

DIRECTOR: C.D. JOSÉ MARIO DE LA PIEDRA GARZA

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.

*PRIMERAMENTE LE DOY GRACIAS A DIOS
porque aún en las adversidades me permitió
continuar trabajando en este sueño, que cada
día se materializa más.*

*A LA UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
Mi más grande agradecimiento por
darme la oportunidad de lograr mis
metas, culminando mi desarrollo
profesional y ser orgullosamente
egresado de esta máxima casa de
estudios.*

*A CLAUDIA ERICKA, MI ESPOSA
Por todo su apoyo y amor haciendo posible
mi realización y superación.*

*A MIS HIJOS XIMENA Y ALFONSO
por su paciencia, comprensión y
que son mi máxima inspiración.*

*A MI FAMILIA
Que de alguna forma me
motivaron para seguir adelante..*

*Y MI AGRADECIMIENTO AL
DR. ALVARO VENEGAS SANCHEZ
Por su apoyo incondicional en todo
momento.*

*A TODOS Y A CADA UNO DE MIS MAESTROS
que me apoyaron a lo largo de mis estudios y
en especial a mis profesores del Seminario de
Titulación Maestra. Rocío Fernández, Dra. Agueda Arellano,
Dra. Graciela Llanas, Dr. Oscar Hermosillo,
Dr. Gabriel Loranca, Dr. Florentino Hernández,
Dr. Jacobo Rivera, Dr. Armando Torres,
Dr. Guillermo Zarza, Dr. Alejandro Muñoz. Dr. Carlos Velasquez.*

*MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO
AL DR. José Mario de la Piedra, por su
apoyo, orientación y supervisión para
la realización de este trabajo, el cual
me deja una amplio aprendizaje.*

*DE IGUAL FORMA AGRADESCO EL APOYO
Y CONFIANZA a mis compañeros del Seminario
de titulación Lizbeth, Angélica, Maribel, Julio,
Efrén, Luis, Israel, Adrián, Humberto, Diego.*

APLICACIONES CLÍNICAS DEL PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO EN LA CIRUGÍA BUCAL.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCION	9
II.	OBJETIVOS	10
III.	ANTECEDENTES	10
CAPITULO I. GENERALIDADES		12
1.1	Plasma	12
1.1.1	Plaquetas	12
1.2	Generalidades de la biología ósea	14
1.2.1	Macroestructura	15
1.2.2	Microestructura	15
1.2.3	Células óseas	19
1.2.3.1	Células osteoprogenitoras	19
1.2.3.2	Osteoblastos	20
1.2.3.3	Osteocitos	20
1.2.3.4	Osteoclastos	21

CAPÍTULO II. REPARACIÓN Y REGENERACIÓN.	22
2.1 Cicatrización	22
2.1.1 Concepto	22
2.1.2 Clasificación de las Heridas	22
2.1.3 Tipos de cierre de las heridas.	23
2.1.4 Mecanismos relacionados con la cicatrización de las heridas	23
2.1.5 Fases de la cicatrización	23
2.1.6 Factores que alteran los procesos de cicatrización.	25
2.2 Reparación Tisular	25
2.2.1 Angiogénesis	26
2.2.2 Fibrosis	27
2.2.3 Remodelación de la cicatriz	27
2.3 Reparación Versus Regeneración	27
2.4 Principios Básicos para la Regeneración Ósea	28
2.4.1 Proteínas Morfogenéticas	28
2.4.2 Factores de Crecimiento	29

2.4.3 Fibrina Adhesiva	31
2.4.4 Mecanismos de Regeneración Ósea	32
2.4.4.1 Osteogénesis	33
2.4.4.2 Osteoconducción	33
2.4.4.3 Osteoinducción	33
 CAPÍTULO III. PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP) Y PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO (P.R.G.F)	 34
3.1 Plasma rico en plaquetas (PRP)	34
3.1.1 Técnica de obtención PRP	36
3.2 Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)	38
3.2.1 Técnica de obtención del PRGF	39
3.2.1.1 Extracción y manejo de las muestras	39
3.2.1.2 Pipeteado de las muestras	40
3.2.1.3 Activación y agregación de las plaquetas	40
3.2.1.4 Coágulo blanco	42

3.2.1.5 Obtención de fibrina autóloga	43
CAPÍTULO IV. APLICACIONES CLÍNICAS	45
4.1 Preparación de áreas futuras, zonas post-extracción	45
4.1.1 Procesos biológicos en una zona post-extracción	45
4.1.2 Preparación de áreas futuras zonas post-extracción	50
4.2 Aplicaciones post-extracción de dientes incluidos	51
4.3 Apicectomías, tratamiento de defectos óseos periapicales	52
4.4 Regeneración alrededor de implantes	52
4.5 Injertos en bloque	52
4.6 Elevación de seno	53

4.7 Aumento de cresta	54
4.8 Defectos periodontales	54
CAPITULO V. CONCLUSIONES	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

INTRODUCCIÓN:

De acuerdo a la técnica desarrollada por *Biotechnology Institute*, el plasma rico en factores de crecimiento, "es un concentrado autólogo el cual contiene los mediadores biológicos para la reparación tisular y ósea de los tejidos".

Las primeras aplicaciones del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), fueron utilizadas en cirugía oral, teniendo como resultado una regeneración de tejidos sin efectos secundarios, de forma indolora y reduciendo notablemente el tiempo a la mitad de su recuperación, sin que exista la posibilidad de reacciones alérgicas y de transmisión de enfermedades.

El uso del plasma rico en plaquetas (PRP) y el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), ha sido estudiado y probado clínicamente con anterioridad en diversas áreas de la medicina tales como: cirugía bucal y dental, cirugía plástica, cirugía ortopédica, neurocirugía, cirugía cardio-torácica, procesos de cicatrización y en oftalmología.

Además de estos factores intervienen otros que provienen de una superfamilia de proteínas implicadas en la señalización de tejido óseo, denominadas proteínas morfogenéticas (BMPs), conocidas como sustancia osteogénica inductora de formación de hueso nuevo.

OBJETIVOS:

El objetivo de éste estudio es conocer e identificar los procesos metabólicos existentes entre la reparación y regeneración de los tejidos.

Conocer e identificar las fracciones plaquetarias, que contienen mayores concentraciones de los factores de crecimiento.

Conocer la técnica para la obtención de los factores de crecimiento.

Conocer uso y aplicaciones clínicas de dichos concentrados.

ANTECEDENTES:

Uritz (1965), descubre la importancia de las proteínas morfogenéticas.

Young y Medawar, iniciaron los primeros estudios en los años 40's, mezclando trombina bovina con fibrinógeno del plasma, con la intención de obtener adhesivo biológico con fines hemostáticos, dando como resultado una obtención de fibrinógeno deficiente, por los métodos utilizados en esa época.

En los años 60's, se siguieron realizando intensas investigaciones para la obtención de adhesivos biológicos, pero fue hasta los años 80's, cuando Matras y cols., en 1982 describía estos adhesivos de fibrina como productos con capacidad de sellado tisular, hemostasia y promoción de la curación tisular, que actúan eficazmente como membrana biológica. Mientras que en 1981 se purificaron los factores de crecimiento derivado de las plaquetas por Antoniades.

Tayaponsak (1994), concentra su atención en los mecanismos intrínsecos de respuesta celular y agrega la fibrina autóloga obtenida a partir de crioprecipitación a los injertos de hueso, con excelentes resultados en cirugía maxilofacial .

En 1997 Withman introdujo el término de Plasma Rico en Plaquetas (PRP), y Marx (1998), demostró que el Plasma Rico en Plaquetas (PRP), concentrado incrementa la formación y densidad ósea encontrando 3 factores de crecimiento, PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), TGFβ1 (factor de crecimiento transformado B1), y TGFβ2 (factor de crecimiento transformado B2). En 1999 Anitua propone utilizar

plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), la ventaja de esta técnica es que se pueda realizar en el consultorio dental y evitar la hospitalización.

En el 2002 Kim y cols., describió que el PRP, favorece la osteointegración de los implantes dentales¹ y Marx en el 2004 reporta 7 factores de crecimiento.

Actualmente sabemos que los factores de crecimiento que se activan de las plaquetas son:

PDGF: (derivado de plaquetas), VEGF: (vascular endotelial), TGF-B1:(transformado beta 1), bFGF: (fibroblástico básico), IGF-1: (insulínico tipo 1), EGF: (epidérmico 1,15).

Debido a su potencial terapéutico, han agregado un interés considerable en los últimos años, estos compuestos actúan como indicadores proteínicos que regulan los procesos tales como, la diferenciación, la angiogénesis y quimiotáxis. ^{1, 9, 10}

CAPITULO I. GENERALIDADES:

1.1 Plasma

El plasma sanguíneo es el que contiene a las células propias de la sangre en una matriz líquida, la cual está constituida fisiológicamente por diferentes proteínas importantes.



<http://www.juntadeandalucia.es/averroes/~29701428/salud/circu.htm>

1.1.1 Plaquetas

Las plaquetas de la sangre están constituidas por diminutos corpúsculos anucleados e incoloros, propios de la sangre de todos los mamíferos. La función fundamental es propiamente la del proceso de coagulación de la sangre en donde existe lesión de los vasos sanguíneos, protegiendo al organismo de hemorragias.

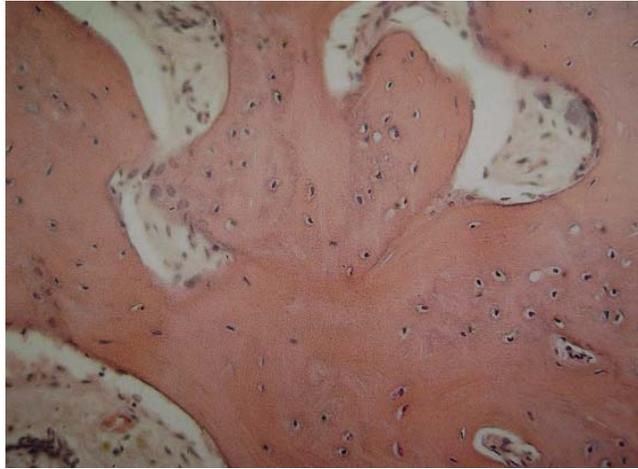
Características por su forma biconvexa en forma de disco redondeada y ovoidea por su parte frontal, fusiforme por su pared lateral. El ser humano aproximadamente tiene de 150,000 a 350,000 mm³/litro de sangre.

Proviene de la fragmentación del citoplasma de células nucleadas llamadas megacariocitos originados a través de la médula ósea, se encuentran en la sangre de forma continua y tienen un ciclo vital de aproximadamente 9 ó 10 días en el torrente sanguíneo. Su capacidad biológicamente de las plaquetas por su contenido de los gránulos alfa: factor plaquetario IV, correspondiente propiamente a la heparina; factor de Von Willebrand, glucoproteína de adhesión de las plaquetas a la pared vascular; factor de crecimiento derivado de las plaquetas, encargado de la proliferación de los fibroblastos, contribuyendo a la reparación de vasos sanguíneos; trombopondina, glucoproteína estimulante de la agregación plaquetaria encargada del proceso de coagulación de la sangre. ²



Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac v.28 n.2 Madrid mar.-abr. 2006

1.2 Generalidades de la biología ósea



ANITUA, E. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea, Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF)

El hueso es un tejido vivo dinámico que mantiene su estructura gracias a un equilibrio de actividades opuestas, y está en un proceso continuo de renovación celular.

Dichas células, se encuentran en la matriz extracelular formando una red de macromoléculas, ésta matriz participa activamente en el metabolismo celular y regula el comportamiento de las células que están en contacto con ella.

Actualmente los avances en biología molecular y biotecnología han demostrado que las proteínas juegan un papel activo en la señalización y en el comportamiento de la matriz.

La microestructura corresponde a los componentes del hueso en células, matriz orgánica, matriz inorgánica y factores señaladores solubles, integrados específicamente en un hueso cortical y hueso trabecular.¹

1.2.1 Macroestructura

Existen dos formas de hueso, el compacto y el esponjoso o reticulado, este último está constituido por el retículo tridimensional de espículas óseas ramificadas o de trabéculas que se delimitan en forma de laberinto y de espacios intercomunicados, ocupados por la médula ósea. Las dos formas de hueso se continúan una con otra sin un límite claro que las divida.

Los huesos contienen un recubrimiento llamado periostio, el cual es una capa de tejido conjuntivo especializado, y con una alta capacidad osteogénica, las cavidades del hueso esponjoso contienen un revestimiento fino o capa celular llamado endosteo, el cual posee una alta capacidad osteogénica.²

1.2.2 Microestructura

Surgen en el embrión las células madre osteoprogenitoras y las células madre mesenquimatosas, las cuales persisten en el organismo adulto y contribuyen a la sustitución de osteocitos en los procesos de renovación o recambio fisiológico del hueso y en los procesos de reparación de la fractura.

Las propiedades que definen a este tipo de células sufren transiciones celulares múltiples en el momento de su diferenciación, ya que tienen un factor pluripotencial el cual, puede convertirse tanto en una célula ósea como en una célula de cualquier otro tejido. De acuerdo al fenómeno de diferenciación las proteínas morfogenéticas (BMPs) y los factores de crecimiento (GFs), tienen un papel muy activo.¹

La estructura microscópica de los huesos está constituida por una matriz ósea que corresponde a la sustancia intersticial de hueso y constituida por dos componentes importantes, la matriz orgánica (35%), compuesta

por fibras de colágeno que corresponde al 90% y rica en proteoglicanos, de la matriz ósea y las sales inorgánicas (65%). La matriz inorgánica o matriz mineralizada que corresponde del 60 al 70% del hueso deshidratado (Hollinger), el 99% corresponde a calcio, 85% de fósforo y de 40 a 60% de sodio y magnesio que contiene el organismo.

Los cristales minerales del hueso se deben clasificar como apatita, más que como hidroxiapatita por su composición, los cuales contienen carbohidratos y combinaciones de fósforo y calcio. Están situados sobre y dentro de la sustancia de las fibras colágenas de la matriz, la dureza del hueso depende de sus componentes inorgánicos, mientras que su gran resistencia y elasticidad dependen de su matriz orgánica y particularmente del colágeno.

Para la generación de una matriz adecuada para la mineralización, es necesaria la fosfatasa alcalina, fibronectina, osteopontina, trombospondina, sialoproteína ósea, junto con el colágeno.

El hueso compacto está formado en capas o laminillas espaciadas de un modo bastante regular por la sustancia intersticial del hueso, existen cavidades lenticulares, llamadas lagunas, cada una de las cuales está ocupada por una célula de hueso, el osteocito. Desde cada laguna irradian en todas direcciones los canaliculos, unos conductillos extraordinariamente delgados y ramificados que penetran en la sustancia intersticial de las laminillas y se anastomosan con los canaliculos de las lagunas vecinas. Dichos canaliculos son primordiales para la nutrición de las células óseas.

Las laminas de hueso compacto tienen tres formas diferentes, 1) la gran mayoría están dispuestos concéntricamente en torno a un canal vascular del interior del hueso, para formar unidades estructurales cilíndricas llamadas sistemas haversianos u osteonas. 2) Entre los sistemas haversianos hay fragmentos angulados de hueso laminar que tienen forma y tamaño irregular. Con los sistemas intersticiales. Los límites entre los sistemas haversianos y los intersticiales están nítidamente marcados por líneas refringentes o líneas de cemento. 3) En la superficie del hueso cortical y por debajo del periostio sobre la superficie interna y por debajo del endostio se encuentran varias laminillas extendidas e interrumpidas en torno a la mayor parte de la circunferencia del tallo. Son las laminillas circunferenciales externas e internas.

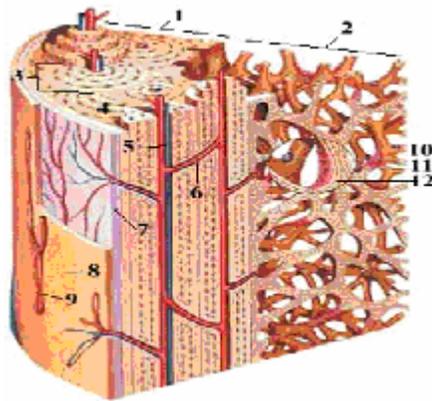
En el hueso compacto, por su orientación con la estructura laminar del hueso vecino, se distinguen dos categorías de canales vasculares, los canales longitudinales que ocupan el centro de los sistemas haversianos, se llaman canales haversianos, los cuales, contienen uno o dos vasos sanguíneos rodeados por una vaina de tejido conjuntivo laxo, que en su mayor parte corresponden a capilares y vénulas poscapilares, de igual forma pueden contener arteriolas. Los canales haversianos son comunicados entre sí en la superficie o cavidad medular por canales transversales oblicuos, de nombre Volkmann. Los vasos sanguíneos se comunican desde el endostio y desde el periostio, con los sistemas haversianos a través de los canales Volkmann. Los vasos de estos son más grandes que los de las osteonas.

El hueso esponjoso está compuesto por laminillas pero sus trabéculas son relativamente delgadas, y no contienen vasos sanguíneos en su interior,

es por eso que no poseen de sistemas haversianos, poseen simplemente un mosaico de piezas angulares y de hueso laminar.

La nutrición de las células óseas es a través de la difusión de la superficie endóstica, de los diminutos canaliculos que interconectan a las lagunas y hasta la superficie. En la superficie externa del hueso se encuentra el periostio, que es un tejido conjuntivo denso, acelular que contiene vasos sanguíneos, algunas ramas de estos vasos atraviesan hasta la capa profunda comunicándose con los canales de Volkmann, a través de los cuales se comunican con los vasos de los canales haversianos. Estas comunicaciones de vasos contribuyen a la fijación del periostio a la superficie del hueso subyacente. Por otra parte unos haces gruesos de fibras colágenas de la capa externa del periostio tuercen su trayecto y penetran en las laminillas circunferenciales externas o en los sistemas intersticiales del hueso, dichas fibras denominadas fibras de Sharpey, las cuales sirven como anclaje del periostio al hueso adyacente.

El endostio constituido por células planas que revisten las paredes de las cavidades del hueso que alojan la médula ósea, se parece al periostio por su capacidad osteogénica, pero es mucho más delgado: es una capa única de células sin fibras conjuntivas asociadas. Todas las cavidades del hueso, incluidos los canales haversianos y los espacios medulares del hueso esponjoso, están revestidas por endostio. ²



<http://www.ciencia.net/VerArticulo/medicina/Osteoporosis?idArticulo=5119>

1.2.3 Células óseas:

El tejido óseo está constituido por 4 diferentes tipos de células: osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos.

1.2.3.1 Osteoprogenitoras:

El origen del tejido óseo se deriva a partir de las células embrionarias mesenquimales, con una amplia capacidad de diferenciación para formar fibroblastos, células adiposas y células musculares, entre otras más. A partir de su diferenciación hacia células formadoras de hueso, se desarrolla una población de células con un potencial más limitado que pueden proliferar y diferenciarse únicamente en osteoblastos y condroblastos.

Éstas células osteoprogenitoras permanecen hasta la vida posnatal y se encuentran en todas o casi todas las superficies de los huesos, es decir en la capa interna del periostio en el endostio y en las trabéculas del cartílago calcificado de la metáfisis de los huesos en fase de crecimiento. Sus núcleos son pálidos y de forma ovoidea o alargada con escasos citoplasmas acidófilos débilmente basófilos.

Las células osteoprogenitoras son más activas durante la fase de crecimiento de los huesos, aunque también se reactivan durante la vida adulta en situaciones de fracturas óseas y en otras formas de lesión del hueso.²

1.2.3.2 Osteoblastos:

Son células osteoformadoras de los huesos maduros y en fase de desarrollo. Durante la fase de depósito activo de matriz se disponen como una capa epiteloide de células cuboideas o columnares en la superficie del hueso. Los osteoblastos presentan una fuerte reacción histoquímica para la fosfatasa ácida. Además de secretar componentes de la matriz como colágeno de tipo I, proteoglucanos, osteocalcina, osteonectina y osteopontina, los osteoblastos también pueden producir factores de crecimiento que dan lugar probablemente a importantes efectos autocrinos y paracrinos sobre el crecimiento óseo. Muestran así mismo, receptores en la superficie celular para diversas hormonas, vitaminas y citocinas, productos que influyen en su actividad.

El hueso contiene normalmente una fina capa de matriz no mineralizada que se denomina osteoide. Se supone que los osteoblastos participan en la reabsorción ósea mediante la secreción de enzimas que eliminan ésta capa de superficie de osteoide, exponiendo de ésta forma la matriz mineralizada para su ataque por parte de los osteoblastos.²

1.2.3.3 Osteocitos:

Las células principales de hueso completamente formado son los osteocitos que residen en las lagunas situadas en el interior de la sustancia intersticial calcificada.

Su cuerpo celular adopta la forma lenticular de la cavidad que ocupa, pero emite numerosas prolongaciones delgadas que se extienden por los canalículos de la matriz vecina. Las expansiones de los osteocitos vecinos se ponen en contacto con sus extremos²

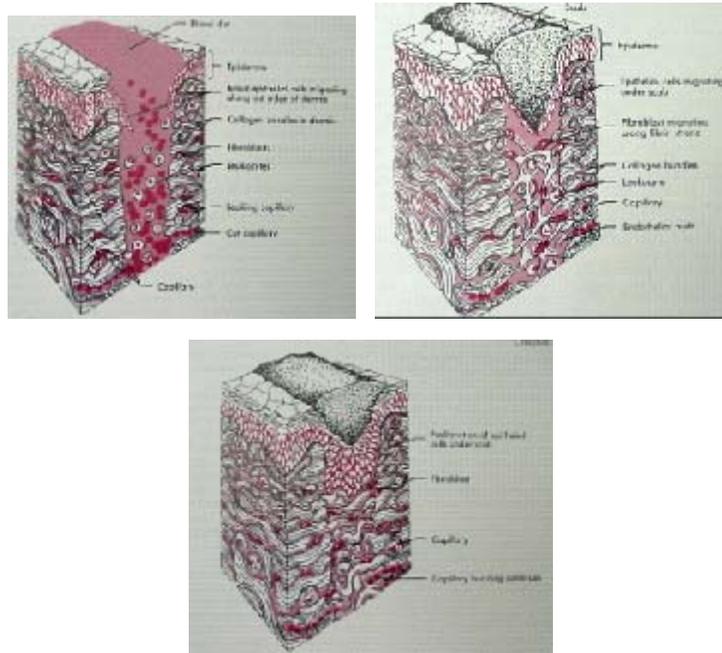
1.2.3.4 Osteoclastos:

El hueso sufre durante toda la vida un proceso interno de remodelación y renovación a través del cual se elimina la matriz ósea, en múltiples puntos y es sustituida por el hueso neoformado. En este proceso las células que llevan a cabo la reabsorción ósea son los osteoclastos. Estas células ocupan unas concavidades superficiales denominadas lagunas de Howship, que se deben a la acción erosiva del osteoclasto sobre el hueso subyacente. Los osteoclastos deben ser considerados como células secretoras que liberan hidrolasas ácidas y bombean iones H⁺, hacia el comportamiento subosteoclástico con objeto de eliminar las sales de calcio y de degradar el colágeno y otros componentes orgánicos de la matriz ósea. Los monocitos macrófagos y osteoclastos comparten un precursor común en la médula ósea, la célula progenitora de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Los osteoclastos presentan un ciclo vital largo aunque no permanecen activos de forma continua, su actividad esta controlada por hormonas y citocinas. Presentan receptores para la calcitonina, es una hormona que inhibe la reabsorción ósea. No presenta receptores para la hormona paratiroidea, cuya acción es el incremento de la reabsorción ósea, su activación por esta hormona es de tipo indirecto y está mediada por un factor estimulante de los osteoclastos producido por los osteoblastos.²

CAPITULO II.- REPARACIÓN Y REGENERACIÓN:

2.1 Cicatrización



<http://salud.abc.es/estetica/junio07/piel.html>

2.1.1 Concepto

Es el proceso en el cual se lleva a cabo la reparación de los tejidos blandos después de una herida.¹²

2.1.2 Clasificación de las heridas

Las heridas se pueden clasificar en dos categorías generales: en agudas y crónicas. Las agudas generalmente siguen un proceso de reparación ordenada y secuencial, que da como resultado el reestablecimiento continuo de la integridad anatómica y funcional. Por el contrario, las heridas crónicas no siguen un proceso ordenado y secuencial para producir la integridad anatómica y funcional, o siguen en proceso de reparación sin alcanzar un resultado anatómico y funcional sostenido.²

2.1.3 Tipos de cierre de las heridas

Primario.- se afrontan los tejidos alterados por medio de suturas, grapas o telas adhesivas. Después de cierto tiempo, la síntesis, depósito y enlace transversal de colágeno y otras proteínas y matrices que tienen importancia vital en este tipo de reparación, proporcionando al tejido fuerza e integridad.

Primario tardío.- es la aproximación de los bordes de la herida después de varios días de que se originó.

Espontáneo o secundario.- ocurre cuando los bordes de dicha herida se aproximan entre sí por el proceso biológico de contracción.²

2.1.4 Mecanismos relacionados con la cicatrización de las heridas

Los mecanismos biológicos de las heridas se dividen en 3 etapas:

- Epitelización.- es el proceso por el cual los queratocitos migran y se dividen para recubrir la pérdida del espesor de la piel o mucosa.
- Contracción.- mecanismo por el cual existe un cierre espontáneo de las heridas de la piel en todo su espesor.
- Depósito de matriz de tejido conjuntivo.- existe una incorporación de fibroblastos en el sitio de la lesión, desarrollando una nueva matriz de tejido conjuntivo. La colágena transversal forma el proceso de la fuerza e integridad de todos los tejidos.²

2.1.5 Fases de la cicatrización

Basadas en 4 fases específicamente:

- Coagulación.- de manera inicial ocurre un proceso de vasoconstricción seguido de la hemorragia, por la liberación de catecolaminas. A su vez, las células cebadas de los tejidos liberan compuestos vasoactivos llamados serotonina, bradicina e histamina, los cuales inician en el

proceso de diapedésis, que es el paso de células intravasculares hacia el espacio extravascular en el área lesionada.

La hemoglobina deriva las plaquetas que forman un coágulo hemostático liberando los factores de coagulación produciendo fibrina encargada propiamente de la hemostasia, formando una malla para la migración adicional de las células inflamatorias y de los fibroblastos. La fibrina se deriva a partir del fibrinógeno, activando la trombina que se deriva de la protrombina en presencia de la tromboplastina. Las plaquetas son las primeras células que producen varias citocinas esenciales para la modulación de los fenómenos de la cicatrización de las heridas.

- La inflamación.- es el proceso por el cual existe migración secuencial de los leucocitos hacia el sitio de la herida. Aproximadamente en el transcurso de 24 horas de la lesión los leucocitos polimorfonucleares son predominantes, a su vez existe la presencia abundante de macrófagos. Las citocinas que son las células de la inflamación se encargan de la reparación de la matriz del tejido conjuntivo.

- Fibroplasia.- en el transcurso de las primeras 10 horas de la lesión, existe la síntesis de la proteína fibrosa colágena, a través de enlaces cruzados y depósitos de colágena y de otras proteínas que proporcionan resistencia e integridad a la herida. A su vez existe una abundante proliferación de vasos sanguíneos.

- Remodelación.- es el proceso mediante el cual se disminuye el número de células de la inflamación aguda y crónica, desapareciendo la angiogénesis y termina la fibroplasia, reestableciéndose de manera regulada la síntesis y degradación de colágena. ⁹

2.1.6 Factores que alteran los procesos de cicatrización:

LOCALES

1. Inadecuado aporte nutricional
2. Hipoxia tisular
3. Deseccación tisular(necrosis)
4. Exudados
5. Infección
6. Trauma

SISTEMICOS

1. Inadecuado volúmen sanguíneo
2. Pérdida de proteínas corporales
3. Inadecuado aporte nutricional
4. Infección sistémica(aumenta catabolismo)
5. Respuesta al estrés no controlada. ¹²

2.2 Reparación tisular

La inflamación crónica se caracteriza por la destrucción tisular persistente con afectación de la células parenquimatosas y del estróma que los soporta. Dado a que la reparación no se puede llevar a cabo únicamente por la 2regeneración de las células parenquimatosas, incluso en los órganos cuyas células son capaces de regenerar. Por tanto, los intentos de reparación de la lesión tisular se realizan mediante la sustitución de las células parenquimatosas no regeneradas por tejido conjuntivo, lo que a su vez da fibrosis y cicatrización.

El proceso fundamental igual al que ocurre en la curación de las heridas pero debido a que la lesión persiste y la reacción inflamatoria presenta fluctuaciones en su intensidad, es más difícil pronosticar la evolución.

En éste proceso podemos encontrar 4 fases importantes.

. Angiogénesis (formación de nuevos vasos).

- . Proliferación y emigración de fibroblastos.
- . Depósitos de matriz extracelular.
- . Remodelación (organización y maduración de tejido fibroso)

2.2.1 Angiogénesis

Proceso biológico por el cual se desarrolla para la formación de nuevos vasos capilares el cual consta de 4 fases:

- . Degradación proteolítica de la membrana basal del vaso original para que pueda formar el brote capilar para migración celular.
- . Migración de las células endoteliales hacia el sitio del estímulo angiogénico.
- . Proliferación de células endoteliales para el avance de las células de migración.
- . Maduración de células endoteliales y la organización en los tubos capilares.

La formación de nuevos vasos presentan uniones entre las células endoteliales que sirven para el paso de proteínas y hematíes al espacio extravascular. De tal forma que el tejido de granulación se presenta edematoso. Existen varios factores que pueden inducir la angiogénesis en especial el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), básico y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG). El FGF básico, puede actuar como mediador de todas las fases de la angiogénesis y es elaborado por los macrófagos activados.

El VEFG, da lugar a la angiogénesis y al incremento de la permeabilidad vascular, es un candidato excelente para explicar la angiogénesis tumoral y el crecimiento de vasos sanguíneos en el desarrollo normal, y

puede estar implicado en la inflamación crónica y en el proceso de la reparación de las heridas.

2.2.2 Fibrosis

La migración de los fibroblastos hacia la zona de la lesión y su posterior proliferación están activados por los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), y factor de crecimiento transformado beta, así como por las citocinas fibrogénicas que derivan en parte de los macrófagos que participan en la inflamación.

Algunos de los factores de crecimiento también estimulan la síntesis de colágeno y de otras moléculas de tejido conjuntivo, modulando la síntesis y la activación de las metaloproteínas (enzimas que degradan estos componentes de la matriz extracelular).²⁵

2.2.3 Remodelación de la cicatriz

Es el efecto neto de la síntesis frente a la degradación de matriz extracelular, que permite el remodelaje de la trama de tejidos conjuntivos, lo que constituye una característica importante de los procesos de la inflamación crónica y reparación de las heridas.²⁵

2.3 Reparación vs regeneración

La capacidad de regeneración esta limitada a algunos tejidos: se entiende como reparación de un tejido a la restauración de dicho tejido sin que este conserve su arquitectura original, ni tampoco su función.

Cuando dicho tejido no recupera su estado original sus propiedades físicas y mecánicas, son claramente inferiores a las del tejido original, esta es una transformación que en general ocurre espontáneamente y el resultado es la cicatrización.

Se entiende como regeneración cuando la restauración de dicho tejido posee propiedades indistinguibles del tejido original. ¹



Avances en periodoncia Vol. 16 No. 2

2.4 Principios básicos para la regeneración ósea

2.4.1 Proteínas morfogenéticas (BMPs)

Su existencia se descubrió al observar que en el tejido óseo se parecía tener una sustancia osteogénica que inducía la formación de hueso nuevo. El principio de inducción ósea se identificó en un grupo de proteínas colágenas en la matriz ósea desmineralizada, las cuales eran responsables de dicho fenómeno, es por eso que se les denominó proteínas morfogenéticas (BMPs).

Muchos factores de crecimiento se han añadido a la superfamilia de las proteínas morfogenéticas (BMPs), pero basándose en la homología de su secuencia de aminoácidos, como el caso de la familia de las proteínas TGF β , (β 1 hasta β 5). Aunque el nombre de BMPs descubre una función

concreta morfogénesis, es un poco desconcertante, ya que las BMPs, también tienen efecto en la proliferación celular, apoptosis y diferenciación celular ósea. Las BMPs, también llamadas proteínas osteogénicas – 1 (OP-1), inducen la formación de hueso y de cartílago y aparentemente intervienen en la diferenciación de células madre pluripotenciales.¹

2.4.2 Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento se definen como un tipo de mediadores que regulan los acontecimientos claves en la reparación del tejido óseo, pueden ser:

- 1.- Endócrinos: Es cuando una célula los secreta y circulan a continuación en el torrente sanguíneo para llegar a una célula específica distante.
- 2.- Parácrinos: Los produce una célula y afectan una célula vecina.
- 3.- Autócrinos: Los secreta una célula ósea y actúan en receptores de la misma célula.
- 4.- Intracrinos: Se produce en una célula ósea y permanecen activos en esa misma célula.

Después de una reparación, también son quimiotácticos, estimulan la migración de células hacia el sitio de la herida, dirigiendo las células para producir componentes específicos necesarios para reparar la matriz, que incluyen proteínas, enzimas, proteoglicanos y glucoproteínas de fijación.

9

CITOCINA	SIMBOLO	ORIGEN	FUNCIONES
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGF	Plaquetas, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células del músculo liso	Quimiotáctico para PMN, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y células de músculo liso; estimula la producción de MMP, fibronectina y HA; estimula angiogénesis y contracción de la herida; remodelación; inhibe la agregación de plaquetas, regula la expresión de integrina.
Factor β (beta) transformador de crecimiento	TGF- β	Plaquetas, linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células de músculo liso, fibroblastos.	Quimiotáctico para PMN, macrófagos, linfocitos, fibroblastos y células de músculo liso; estimula la síntesis de TIMP, migración de queratinocitos, angiogénesis y fibroplasia, inhibe la producción de MMP y la proliferación de queratinocitos; regula la expresión de integrina y otras citocinas, induce la producción de TGF- β .
Factor de crecimiento epidérmico	EGF	Plaquetas, macrófagos, saliva, orina, leche, plasma.	Mitógeno para queratinocitos y fibroblastos; estimula la migración de queratinocitos y formación del tejido de granulación.
Factor transformador del crecimiento	TGF- α (alfa)	Macrófagos, linfocitos T, queratinocitos y muchos tejidos.	Similar a EGF
Familia de factor 1 y 2 de crecimiento de fibroblastos	FGF	Macrófagos, células cebadas, linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos y muchos tejidos.	Quimiotáctico para fibroblastos, mitógeno para fibroblastos y queratinocitos; estimula la migración de queratinocitos, angiogénesis, contracción de la herida y depósito de matriz.
Factor de crecimiento de queratinocitos	KGF	Fibroblastos	Estimula la migración, proliferación y diferenciación de queratinocitos.
Factor 1 de crecimiento similar de insulina	IGF-1	Hígado, macrófagos, fibroblastos y otros	Estimula la síntesis de proteoglucanos sulfatados, colágena, migración de queratinocitos y proliferación de fibroblastos; efectos endocrinos similares a la hormona de crecimiento.
Factor de crecimiento de tejido conjuntivo	CTGF	Fibroblastos de células endoteliales	Quimiotáctico y mitógeno para varias células de tejido conjuntivo.
Factor de crecimiento de células endoteliales vasculares	VEGF	Queratinocitos	Incrementa la permeabilidad vascular, mitógeno para células endoteliales.
Factor de necrosis	TNF	Macrófago, células	Activa macrófagos, mitógeno

tumoral.		cebadas, linfocitos T.	para fibroblastos, estimula angiogénesis, regula otras citocinas ⁹
----------	--	------------------------	---

2.4.3 Fibrina adhesiva

El coágulo de fibrina o adhesivo de fibrina, es un material biológico que se desarrolló en respuesta a la necesidad de mejorar los agentes hemostáticos y los adhesivos quirúrgicos. La eficacia de adhesivo de fibrina se ha demostrado en distintas especialidades y disciplinas quirúrgicas.

Entre las distintas aplicaciones clínicas podemos citar algunas como sellado de anastomosis vasculares, hemostasia en grandes superficies, grandes quemaduras, uniones de cartílago de las articulaciones, mezclado con hueso triturado como relleno de defectos óseos, y en muchos más procedimientos. Su utilización fue iniciada por Matras en los años 80's, éste autor descubrió el adhesivo de fibrina como una sustancia con propiedades selladoras, hemostáticas, que promovían la reparación del tejido y el cierre de la herida.

Debido a las grandes ventajas que presenta la utilización de esta sustancia, es el agente hemostático perfecto que sella en pocos minutos, no tóxico, se absorbe, y además promueve el crecimiento y reparación del tejido del sitio en donde se aplica, actualmente la obtención del fibrinógeno es autóloga.

El método de obtención de fibrinógeno se obtiene mediante crioprecipitación, con concentraciones de fibrinógeno de 30 a 60 mg/ml., que además contiene los factores de coagulación VIII y XIII.

El mecanismo de formación del coágulo de fibrina mimetiza la última etapa de la coagulación, en la cual el fibrinógeno se convierte en fibrina en acción de la trombina. El mecanismo es el siguiente. La trombina en presencia del calcio rompe los fibrinopéptidos A y B de la molécula de fibrinógeno, originando así los monómeros de fibrina, además la trombina activa al factor XIII que favorece el entrecruzamiento de estos monómeros, formando el coágulo. La trombina tiene una acción proteolítica sobre el fibrinógeno, este era soluble pero al romperse y convertirse en fibrina se vuelve insoluble y forma una sustancia viscosa que corresponde al adhesivo o coágulo de fibrina. El tiempo de formación del coágulo de fibrina puede ser inferior a 5 segundos, cuando se emplean concentraciones elevadas de trombina y se puede retardar a varios minutos, disminuyendo esta concentración. La textura del coágulo de fibrina, la resistencia a la ruptura y su capacidad adhesiva están relacionados con la concentración de fibrinógeno.

La trombina que se utiliza en éste preparado es de origen bovino, a pesar de que algunos autores señalan la formación de anticuerpos antitrombina o a la trasmisión de encefalopatía bovina espongiforme, actualmente se está utilizando coágulo de fibrina autóloga.^{1,6}

2.4.4 Mecanismos de regeneración ósea

Existen 3 mecanismos relacionados con el éxito en la regeneración ósea, estos mecanismos son: la osteogénesis, la osteoinducción y la osteoconducción. Todos los materiales que se utilizan en los injertos, poseen al menos un de estos tres mecanismos de acción.¹

2.4.4.1 Osteogénesis.- es el proceso de formación y desarrollo de hueso nuevo. Un material osteogénico se deriva o bien esta formado por tejido implicado en el crecimiento y reparación.¹

2.4.4.2 Osteoinducción.- es el proceso de estimulación de la osteogénesis, los materiales osteoconductivos se pueden utilizar para mejorar la regeneración ósea 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 inductivas que facilitan la diferenciación celular.¹



ANITUA, E. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea, Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF)

2.4.4.3 Osteoconducción.- proporciona la estructura o matriz física apropiada para la deposición de hueso nuevo, los materiales osteoconductivos son guías para el crecimiento óseo y permiten que se deposite hueso nuevo.¹

CAPITULO III.- PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP) Y PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO (P.R.G.F.)

3.1 Plasma rico en plaquetas:

El plasma rico en plaquetas (P.R.P), es una concentración autóloga de plaquetas humanas en un pequeño volumen de plasma. También tiene una concentración de 7 proteínas fundamentales de factores de crecimiento, que son activamente secretados por las plaquetas para iniciar la curación completa de la herida. Estos factores de crecimiento incluyen los 3 isómeros de los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (P.D.G.F $\alpha\alpha$, P.D.G.F. $\beta\beta$, P.D.G.F. $\alpha\beta$), 2 de los numerosos factores de crecimiento transformados β (TGF β 1 y TGF β 2), factor de crecimiento endotelial vascular (BEFG) y factor de crecimiento epitelial (EFG).

También contiene 3 proteínas de la sangre conocidas por su actuación como moléculas de adhesión celular para la osteoconducción y como matriz para hueso, tejido conectivo y migración epitelial. Estas moléculas de adhesión celular son la propia fibrina, fibronectina y vitronectina.

El desarrollo del PRP se obtiene vía centrifugación, sin embargo, este proceso debe de ser estéril y adecuado para la separación de plaquetas de las células rojas de la sangre y su secuestro en altas concentraciones sin lisis celular de las plaquetas o daños sin que estos sean mayores para que pueden secretar activamente sus factores de crecimiento.

El verdadero PRP es siempre autólogo y no homólogo, las plaquetas homologas no son viables y no pueden secretar factores de crecimiento bioactivos. Las plaquetas homólogas son también antigénicas debido a su abundancia de membranas celulares, ciertamente éste producto puede desarrollar anticuerpos antiplaquetarios y reacciones secundarias.

El PRP, funciona mediante la degranulación de los gránulos α (alfa) de las plaquetas, los cuales contienen los factores de crecimiento sintetizados y pre-empaquetados. La secreción activa de estos factores de crecimiento se inicia por el proceso de coagulación sanguínea dentro de los 10 minutos después de está. Más del 95% de los factores de crecimiento presintetizados, se secretan en 1 hora. El PRP se debe utilizar en un estado anticoagulante y debe utilizarse sobre el injerto, colgajo o herida dentro de los 10 primeros minutos de iniciado el coágulo.

Como el proceso de coagulación activa a las plaquetas, los factores de crecimiento son secretados de las células a través de la membrana celular.

En este proceso, los gránulos α se funcionan a la membrana celular plaquetaria donde las proteínas de los factores de crecimiento se complementan al estado bioactivo por la adición del lado de las cadenas de histonas y carbohidratos a estas proteínas.

Los factores de crecimiento secretados inmediatamente se unen a la superficie externa de las membranas celulares de las células en el injerto, colgajo o herida a través de los receptores transmembranales.

Estos receptores inducen la activación de una señal proteínica endógena la cual causa la expresión de una secuencia de genes normal de la célula tal como la proliferación celular, formación de matriz, producción osteoide, síntesis de colágena, etc.

La importancia de éste conocimiento es que los factores de crecimiento del PRP, nunca entran a la célula ni a su núcleo, no son mutagénicos y actúan a través de la estimulación de la cicatrización normal, sólo que más rápido.

Una vez que las plaquetas cumplen su ciclo de vida, los macrófagos, los cuales llegaron a la región a través de la estimulación vascular por las plaquetas asumen la función de regular la cicatrización de la herida.³

Actualmente, los factores de crecimiento se agregan a los injertos óseos y substitutos óseos sintéticos para obtener mejores resultados en la regeneración ósea. El PRP, puede utilizarse en combinación con diferentes materiales de injertos óseos que a su vez contiene los factores de crecimiento que pueden disminuir a la mitad el periodo de cicatrización.²⁶

3.1.1 Técnica de obtención del PRP

La técnica para la obtención por separación del plasma rico en plaquetas de acuerdo al gradiente de la densidad celular, solía ser en un laboratorio, con la obtención de un injerto óseo. Éste separado celular consistía en la extracción de 400 a 450 ml., de sangre total autóloga a través de un catéter venoso central colocado durante la cirugía, a una velocidad de centrifugación de 5600 rpm., de esta manera la sangre se separaba en un rango de 50 ml/min.

A ésta extracción de sangre se le agregaba citrato, fosfato y dextrosa, (cpd), que funcionaba como un separador en aproximadamente 1 ml., de cpd por cada 5 ml., de sangre como anticoagulante. Se obtenía del centrifugado 3 componentes básicos; un concentrado de células rojas (parte más baja), un concentrado blanco plasma rico en plaquetas en la parte media, y un concentrado amarillo pajizo plasma pobre en plaquetas (PPP), en la parte más superficial.

El separador celular incrementaba la separación de cada capa, de la menor a la mayor densidad; por lo tanto, se separaba primero el (PPP), (cerca de 200 ml), posteriormente PRP (70 ml.), finalmente las células rojas (180 ml), una vez que el PPP era recolectado, la velocidad de centrifugación disminuía a 2400 rpm., para hacer una separación precisa del PRP de las células rojas, durante la separación algunas plaquetas alcanzaban la capa de células rojas por lo que el PRP se tornaba rojo, lo cual no disminuía su eficiencia.

Las células rojas y el PPP, se le volvían ha administrar al paciente a través del mismo catéter venoso central. Tal procedimiento requería de 20 a 30 minutos aproximadamente, independientemente del procedimiento de preparación de hueso o de tejido receptor.

En la aplicación del PRP se requiere iniciar el proceso de coagulación mezclando 10 ml., de cloruro de calcio al 10% y 10,000 U de trombina bovina.

El protocolo para la aplicación del PRP, requería de una jeringa individual de 10 ml., para cada mezcla. En cada mezcla se extraía, 6 ml., de PRP 1 ml., de cloruro de calcio mezclado con trombina y 1 ml., de aire para

poder mezclar el concentrado. La jeringa se agitaba de 6 a 10 segundos para iniciar la coagulación. El PRP convertido en gel se agregaba al injerto, utilizando la cantidad de mezclas necesarias, si era necesario utilizar varias mezclas se recomendaba utilizar otra jeringa para cada mezcla. En el momento que era colocado el PRP en el sitio receptor se formaba una red de fibrina y el cirujano podía moldear el injerto, pensando en la osteoconducción y la regeneración ósea.

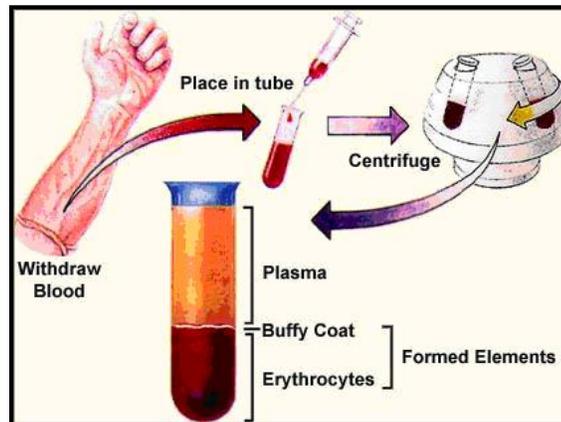
El seguimiento del tratamiento consistía en radiografías seriadas en 2, 4 y 6 meses para medir la regeneración ósea.³

3.2 Plasma rico en factores de crecimiento (P.R.G.F)



www.dental.comar/images/plas.jpg

3.2.1 Técnica de obtención PRGF



www.dental.comar/images/plas.jpg

3.2.1.1 Extracción y manejo de las muestras

Se realiza la extracción de la sangre al paciente unos minutos antes de comenzar la cirugía, la cantidad dependerá del defecto a tratar.

Para la extracción de una pieza dentaria se extrae entre 10 y 20 cc., cantidad que será suficiente; para una elevación de seno es de 30 cc. Se utilizan tubos estériles con citrato sódico al 3.8% como anticoagulante.

Se centrifuga el plasma con un equipo digital que garantiza que los parámetros de tiempo y velocidad son los adecuados.

El tiempo será de 7 minutos de centrifugado a una velocidad de 280 G., a temperatura ambiente. El plasma se separa en fracciones mediante pipeteado muy meticuloso para no crear turbulencias en las fracciones obtenidas.¹

3.2.1.2 Pipeteado de las muestras

Los primeros 500 µl (0'5 cc., fracción I), es un plasma pobre en plaquetas y por lo tanto pobre en factores de crecimiento.

Los siguientes 500 µl (0'5 cc., fracción II), corresponderán a un plasma con un número de plaquetas similar a las que tiene la sangre periférica.

La fracción de plasma más rico en plaquetas y rico en factores de crecimiento (PRGF), son los 500 µl (0'5 cc., fracción III), se encuentra inmediatamente por encima de la serie roja.

De la serie roja, podríamos obtener más plasma pero este sería pobre en factores de crecimiento, y puede variar entre 1 y 2 cc., debemos de considerar que la fracción II y III es de la más importante.

Si después de centrifugar observamos un tubo en el que el plasma está turbio con hematíes, éste tubo lo desecharemos, ya que esa pequeña hemólisis se debe a un defecto a la hora de extraer la sangre, debido a que hemos provocado una lesión en el vaso ocasionando una mayor liberación de tromboplastina tisular, dando como consecuencia una coloración rojiza del plasma, ocasionando alteraciones en la coagulación y pequeños microcoágulos.¹

3.2.1.3 Activación y agregación de las plaquetas

Una vez que tenemos la fracción del plasma que vamos a utilizar, para provocar la formación del coágulo, podremos emplear los diferentes protocolos que vamos a enumerar:

1.- Andamios 50 microlitros (0.05 cc), de cloruro cálcico al 10% por cada cc., de plasma rico en factores de crecimiento (fracción III).

Entre 5 y 8 minutos se nos formará el coágulo. El tiempo varía en relación inversa al número de plaquetas.

Por lo tanto, a mayor número de plaquetas menor será el tiempo de formación del agregado. Este dato tiene importancia ya que siempre hay una variedad del número de plaquetas que pueden oscilar dentro de los límites fisiológicos entre 150,000 y 400,000. Si a este plasma, antes de activarlo equilibramos su temperatura corporal (37°), conseguiremos una formación del coágulo en 2 ó 3 minutos.

2.- Si vamos a mezclar el plasma con cualquier material de injerto, primero añadiremos el cloruro de calcio y enseguida lo mezclaremos con el injerto. Después de 2 a 5 minutos se formará un agregado que contendrá el injerto, una consistencia gomosa muy fácil de manipular y muy cómoda de compactar. De nuevo a 37° , este tiempo se acortará de 2 a 3 minutos. Si el injerto es de hueso autólogo, el coágulo englobado el injerto se formará en menos tiempo.

3.- Si queremos obtener efecto barrera, lo podremos mezclar con sulfato calcico, mezclando 2 cc., de polvo con 1 cc., de PRGF, y en 5 minutos obtendremos un material gomoso fácil de manipular. Además del efecto barrera, tendrá un efecto osteoconductor, y será totalmente reabsorbible en un plazo de 3 a 4 meses. Esta operación también se puede realizar con fosfato tricalcico.

4.- Podemos mezclar el plasma con trombina bovina o con trombina humana. La agregación será inmediata, 1cc., de plasma con 50

microlitros de cloruro de calcio más 400 unidades de trombina humana o bovina.

Éste protocolo se ha ensayado in vitro, pero lo podemos desechar por los posibles problemas de crear anticuerpos. La ventaja es la agregación inmediata de las plaquetas pero tiene 2 inconvenientes, por un lado la utilización de trombina bovina o humana con cierto poder antigénico y por otro lado que las plaquetas van a liberar el contenido de sus gránulos rápidamente en estas condiciones, por lo tanto consideramos que las desventajas superan a las ventajas, de tal forma que este protocolo no se recomienda.

5.- También se han ensayado sustitutos de la trombina, la hemocoagulasa liofilizada o la batroxabina.

Hoy en día no tiene sentido ni utilizar la trombina bovina, ni ninguno de los sustitutos, porque se han descrito con los 2 primeros protocolos que el resultado va a ser excelente y es mejor evitar cualquier problema antigénico de estos productos. ¹

3.2.1.4 Coágulo blanco del PRGF

Funciona como un vehículo natural de factores de crecimiento y presenta muchas ventajas sobre otros diseños más sofisticados.

Además de contener una combinación fisiológica de factores de crecimiento, se han identificado otras proteínas en el interior de las plaquetas, entre ellas el fibrinógeno, que captan el plasma por un mecanismo de endocitosis. Este fenómeno de endocitosis utiliza un sistema canalicular conectado a la superficie e interrelaciona el medio

plasmático externo con los gránulos, esta es la razón por la que las plaquetas contienen proteínas plasmáticas.

Las plaquetas también contienen proteínas que no están presentes en el plasma y que han sido sintetizadas a nivel de los megacariocitos precursores de las plaquetas, entre estas proteínas está la trombospondina, una glucoproteína que está presente en la matriz orgánica ósea y que funciona como proteína adhesiva.

La unión de las células a la matriz se denomina anclaje, el anclaje origina cambios en el dominio citoplasmático de la célula, estos cambios originan una señal que se transmite al interior de la célula y está aumenta la síntesis de proteínas. Se ha observado la presencia de otras citocinas con un papel activo en la regeneración ósea. ¹

3.2.1.5 Obtención de fibrina autóloga

Cuando activamos el P.R.G.F., con cloruro calcico, en unos minutos obtendremos un coágulo; al añadir el calcio activamos la trombina endógena y la transformación del fibrinógeno en fibrina. En fotografías de microscopia electrónica se observa que cuando se forma la malla de fibrina se activan las plaquetas dentro de ese coágulo, produciendo cambios. En su fase inicial, las plaquetas activadas están esparcidas en esa malla y que poco a poco se van agregando, uniéndose entre si, lo que provoca cambios en su citoplasma y a su vez liberación del contenido de los gránulos α (alfa).

El coágulo recién formado se va ha comportar como una esponja empapada en factores de crecimiento y otras citoquinas, el coágulo englobado en un injerto va ha seguir experimentado cambios y el último

paso es su retracción. Un coágulo retraído ha eliminado parte de su contenido en factores de crecimiento, las fibras de fibrina están engrosadas y mejor organizadas. Esta última fase de retracción del coágulo lo podemos catalizar manteniendo dicho coágulo a 37° .

La fibrina densa autóloga que se obtiene de esta técnica puede tener múltiples aplicaciones. Un tapón de fibrina nos puede servir como cierre en una extracción para proteger el coágulo de PRGF, si dicho coágulo es eliminado podemos obtener fibrina en forma de membrana biológica que sirva para cubrir un injerto compactado con PRGF.

Un coágulo de fibrina tiene una consistencia gomosa que se puede casi suturar, por lo tanto tendrá múltiples aplicaciones clínicas, su modo de obtención consiste en acelerar la retracción del coágulo, esto lo podemos hacer introduciendo el plasma activado en un bloque térmico a 37°, de esta forma obtendremos una fibrina bien organizada acelerando la cinética del coágulo en su última fase de retracción.

El PRGF contiene más fibrinógeno y por lo tanto la malla de fibrina que obtendremos tendrá un volumen mayor. Las fracciones menos concentradas también contienen fibrina pero en un menor volumen, es por eso que todas las fracciones del plasma obtenidas pueden ser utilizadas para sus aplicaciones. ¹



Cortesía CD.MARIO DE LA PIEDRA G

CAPÍTULO IV. APLICACIONES CLÍNICAS

4.1 Preparación de áreas futuras, zonas post-extracción



CORTESÍA CD. MARIO DE LA PIEDRA GARZA

4.1.1 Procesos biológicos en una zona post-extracción

Se refiere a los mecanismos que se desarrollan en el momento que se realiza una extracción dental. En el supuesto de que todas las paredes estén conservadas y que se hubiera realizado un colgajo de desplazamiento para obtener un cierre por primera obtención, el alveólo se llena de sangre, formando un coágulo de fibrina. En el supuesto de haberlo llenado con algún material osteoconductor, por ejemplo hidroxiapatita reabsorbible, hueso liofilizado o hueso autólogo, el coágulo englobará estos materiales.

Al agregarse las plaquetas durante la formación del coágulo, cambian de forma, se unen entre ellas por medio de los receptores de superficie de la membrana y liberan el contenido protéico de los gránulos α (alfa): entre estas muchas proteínas, están los factores de crecimiento. Algunas de estas proteínas tienen propiedades quimiotácticas atrayendo células al lugar de la herida.

Algunos de los factores de crecimiento contenidos en las plaquetas y con un papel activo en la regeneración son:

- PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)
- TGF- β 1 (factor de crecimiento transformado - β 1)
- VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)
- IGF-1 (factor de crecimiento insulínico - 1)

El coágulo de fibrina se encuentra en una situación de hipoxia, respecto al lecho receptor bien oxigenado. El pH 4-6 será ácido respecto al lecho receptor de pH-7. Por lo tanto, desde los primeros momentos todos estos estímulos van a provocar el comienzo de la revascularización del coágulo, la migración de células pluripotenciales, de células osteocomponentes, la mitogénesis de las células osteoprogenitoras y la mitogénesis de los fibroblastos.

La acción iniciada por los factores de crecimiento (GF), liberados por las plaquetas será continuada a partir del tercer o cuarto día por los factores de crecimiento liberados por los macrófagos.

La hipoxia en la que se encuentra el coágulo de fibrina en contra posición con el lecho receptor bien oxigenado crea un gradiente de oxígeno que atrae a los macrófagos (monocitos), que continúan liberando factores de crecimiento (PDGF, TGF- β 1, IGF-1, bFGF).

Durante este tiempo continúa de forma muy activa la revascularización del coágulo de fibrina formándose capilares y arteriolas desde el lecho receptor, que tiende a invadir por todo el coágulo de fibrina, durante éste proceso continúa la diferencia de pH del coágulo de fibrina (acidosis), respecto al lecho receptor. El tejido conectivo comienza una rápida reparación.

La mitogénesis del tejido conectivo es estimulada por el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), y es más rápida que la mitogénesis de las células osteocomponentes. Se inicia una carrera para conseguir rellenar espacios. Si las condiciones son óptimas el defecto se rellenará de células osteocomponentes y obtendremos regeneración.

Si por el contrario el defecto es muy grande y no se han creado las condiciones idóneas, parte del defecto se rellenará de tejido conectivo y parte de tejido óseo. Por lo tanto no habremos conseguido la regeneración total sino una reparación parcial, es decir cicatrización.

A partir del día 10 y hasta el final de la segunda semana, podemos decir que el proceso de revascularización se ha completado formándose anastomosis (arteriola capilar). Se ha completado el entramado trabecular de colágeno. El coágulo de fibrina o el injerto que lo contenía está bien oxigenado equilibrándose el gradiente de oxígeno, frenándose la actividad de los macrófagos. También el pH se ha equilibrado. Se frena la angiogénesis. Los osteoblastos han proliferado desde el lecho receptor, comenzando la migración por el nuevo entramado de colágeno.

Comienza la formación de matriz extracelular. Los fibroblastos han proliferado sobre la matriz de colágeno para soportar el crecimiento de los capilares. El tejido conectivo de la herida ha epitelizado por completo.

Entre la tercera y cuarta semana finaliza la formación de hueso inmaduro. El hueso neoformado se consolida, habiendo aumentado en gran medida el número de osteoblastos.

La fase de osteoconducción finaliza y podemos dar por finalizada la formación de hueso inmaduro. Los osteoblastos se han trasladado desde el lecho receptor a través de todo el entramado y comienza la fase de sustitución progresiva hacia hueso maduro.

A partir de la cuarta semana se ha iniciado y se completará la fase de sustitución progresiva. Los monocitos se agregan al injerto, transformándose en osteoclastos.

Histológicamente tendremos todavía un hueso desorganizado con una distribución aleatoria de las trabéculas que se irán ordenando a lo largo de este segundo y tercer mes, hasta completar una estructura de hueso maduro. En este hueso hay menos células y más matriz extracelular, menos osteoblastos y más osteocitos.

El tiempo necesario para que un defecto este totalmente regenerado dependerá de muchos factores como la edad, el tamaño del defecto, el lecho donante, la técnica quirúrgica empleada, etc.

Debemos de tener presente cuales son las complicaciones que pueden surgir o en que circunstancias se podría alterar la respuesta del organismo.

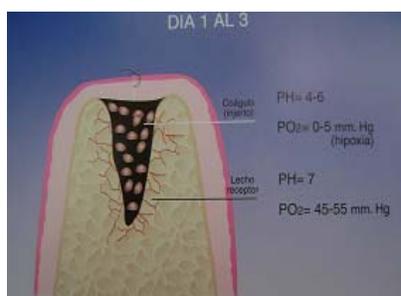
- Infección: Si el lecho o injerto se infectan, o si se produce un secuestro, se inactivarán las células osteocomponentes y se inhibe la angiogénesis.
- Pérdida del coágulo:
 - Por aspiración del propio paciente, succionado del defecto.

- Por aplastamiento, no permitiendo la resvascularización en todo el espacio que pretendíamos. (ejemplo: prótesis removibles o en excesiva tensión del colgajo)

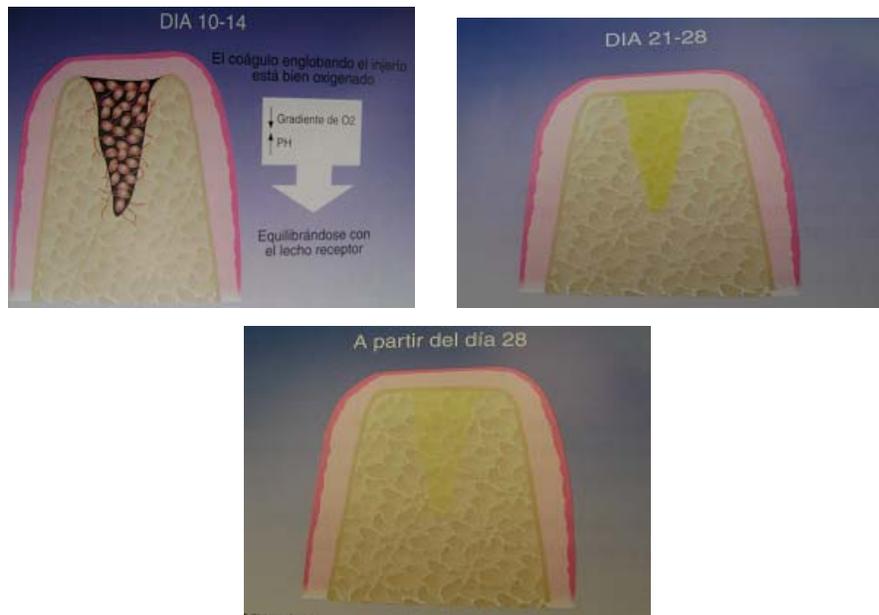
- Por una epitelización deficiente, esto puede ser debido a varias causas como una dehiscencia de las suturas o que la lengua no permita la correcta cicatrización. También hay que tener en cuenta que los fumadores encontramos una deficiente epitelización.

Por lo tanto siempre que queremos obtener regeneración ósea debemos de tener presente:

- El estado de salud del lecho, para lo que necesitamos:
 - Cobertura antibiótica
 - Legrado meticuloso del tejido infectado del lecho receptor.
 - Control del hábitat. Control de la flora bacteriana y de los hábitos como el tabaco.
 - Proporcionar una vascularización óptima del lecho receptor. Por lo tanto haremos lo necesario para obtener un lecho sangrante, como por ejemplo:
 - Raspado de la cortical receptora del injerto.
 - Perforaciones en la lamina cribiforme.¹



ANITUA, E., Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)



ANITUA, E., Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)

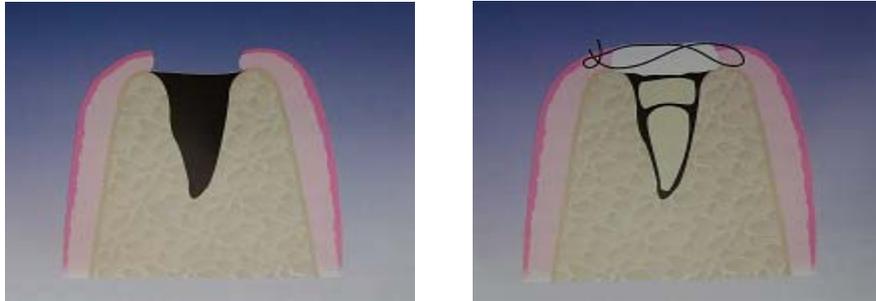
4.1.2 Preparación de áreas futuras zonas post-extracción

Una de las aplicaciones de las que cualquier cirujano dentista general puede comenzar ha beneficiarse es la de una extracción simple. Se utilizará plasma con dos consistencias diferentes: Dentro del alvéolo se coloca un coágulo de PRGF, y para contener este coágulo a modo de tapón, con el fin de evitar la realización de un colgajo de desplazamiento, se puede colocar un tapón de fibrina.

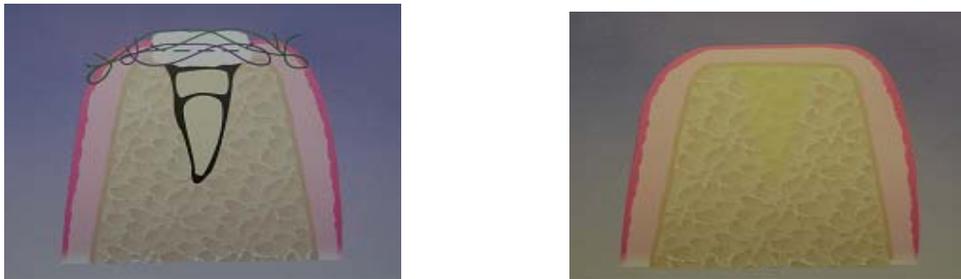
La obtención de fibrina se realiza provocando la retracción del coágulo de PRGF o si no se tiene suficiente plasma, se puede obtener de una fracción menos concentrada (PPGF). La retracción del coágulo se va ha producir a 37° en 10 a 15 minutos y si no, físicamente, con unas pinzas podemos comprimir el coágulo y provocar su retracción.

Los beneficios son observados rápidamente, la extracción va ha epitelizar más rápido, y se va ha obtener regeneración ósea de forma

más completa en menor tiempo, las posibilidades de infección o de una alveolitis seca, van a desaparecer. Esta técnica es recomendada en fumadores o diabéticos que son pacientes que tienen una epitelización mala y son propensos a padecer alveolitis.¹



ANITUA, E., Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF



ANITUA, E., Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF

4.2 Aplicaciones post-extracción en dientes incluidos:

En situaciones complejas, como la extracción de piezas incluidas, el alveólo se rellena con un gran coágulo de PRGF, o con dos o tres coágulos hasta completar el defecto. En algunos casos se cubre el alveólo y el relleno de PRGF con fibrina autóloga a modo de membrana, para retener el coágulo.¹

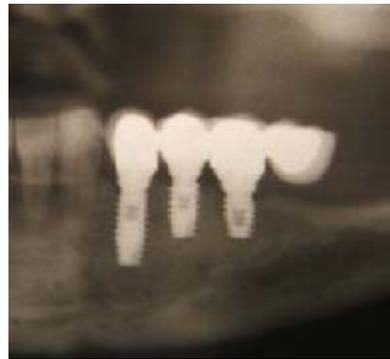
4.3 Apicectomías, tratamiento de defectos óseos periapicales

El tratamiento de los defectos óseos por quistes periapicales, es otra de las indicaciones del PRGF, se mezcla con un biomaterial o con un hueso autólogo, en el caso de que la ventana sea muy grande y haya riesgo de colapso. Si la ventana es pequeña se coloca PRGF. ¹

4.4 Regeneración alrededor de implantes

En implantología un gran reto era el poder estabilizar los injertos y estimular la quimiotáxis, diferenciación y proliferación de las células osteogénicas. Con esta técnica se ha conseguido regeneración ósea alrededor de implantes con gran predisposición.

La aplicación conjunta del PRGF asociada a los implantes dentales mejora la osteointegración y con ella la estabilidad primaria en la cirugía implantológica.¹



Odontologia Online Forums

4.5 Injertos en bloque

Los injertos en bloque son una técnica obligada de utilización, en algunos de los casos de grandes reabsorciones. En casos de reabsorciones extremas en el maxilar superior, se utilizan bloques de

cresta iliaca sobre todo para realizar avances y descensos del maxilar utilizando una cirugía de tipo Lefort.

En casos de pequeños defectos, para conseguir crecimiento en anchura y en altura, el mentón y la rama horizontal serán las zonas propicias.

En todos los casos de los injertos en bloque el PRGF en este estudio serán utilizados, con una doble finalidad: rellenar con un biomaterial la zona donante para estimular su regeneración y para cubrir y ayudar a remodelar el bloque que vamos a colocar.

De esta forma todos los bordes de las zonas limítrofes del bloque las compactaremos con PRGF y con hueso liofilizado para evitar escalones.¹



Cortesía CD:Mario de la Piedra G.

4.6 Elevación de seno:

Las diferentes técnicas de injertos sub-antrales han supuesto un gran avance en el tratamiento del maxilar superior atrófico. La utilización del PRGF para compactar los injertos liofilizados, es sin duda un gran avance, va a simplificar la técnica y a permitir compactar los injertos de forma más rápida y predecible. Si se realiza la apertura de una ventana o una corticotomía lateral, como si se realiza una elevación atraumática con osteotómos.¹

4.7 Aumento de cresta:

En la utilización de esta técnica se puede utilizar fibrina autóloga para compactar injertos que se utilizan para cubrir las exposiciones de los implantes y las fracturas provocadas.¹

4.8 Defectos periodontales:

Los defectos periodontales, por un lado la superficie de la raíz no es osteoconductiva y hay que regenerar no solo tejido óseo sino también ligamento periodontal, además el injerto va a estar más expuesto a una posible contaminación.

Promueve una mejor osteointegración cuando se utiliza con hueso comprometido como la osteoporosis, o el hueso después de radioterapia.

También aumenta la reparación de tejido conectivo mucoso, injerto de tejido conectivo, injertos palatinos, injertos gingivales, para cobertura de raíces.¹



Fuente propia

CAPITULO V. CONCLUSIONES

La utilización de plasma rico en factores de crecimiento es una técnica relativamente nueva que reduce mucho el riesgo de fracaso de cualquier tratamiento médico, ya que ofrece ventajas sobre los procesos de reparación y cicatrización ósea y tisular.

Este sistema de preparación de proteínas plaquetarias y plasmáticas tiene características propias que lo diferencian de otros sistemas.

La preparación del plasma rico en factores de crecimiento en cuanto a tiempo es corta, ya que se puede obtener en 15 min. Así mismo puede ser aplicado solo o con un material de injerto en los casos donde la cirugía bucal, pueda dejar defectos óseos de consideración.

Aunque esta técnica relativamente nueva y de reciente aplicación, ha demostrado resultados favorables mediante estudios científicos, hacen que su uso esté creciendo de manera progresiva en los distintos sectores profesionales de la medicina. La reducción del tiempo de resolución de una herida, la regeneración tisular de un postoperatorio, el éxito de los implantes/prótesis, en defectos periodontales, preparación de sitios para implantes, defectos óseos por cirugía bucal, solo por mencionar algunos, hacen que sea una técnica que no sólo proporciona éxito profesional sino que además aumenta la calidad de vida de los pacientes tratados con ella.

Es de fácil obtención y manipulación, además, ha resultado de gran ayuda en la fijación de implantes de cadera y rodilla. Otras posibles aplicaciones de la técnica serían en la consolidación de fracturas, cirugías artroscópicas y la cicatrización de quemados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Anitua Aldecoa E. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF), Puesta al Día Publicaciones, S.L., Victoria-Spain.2000
- 2.-BLOOM F. Tratado de Histología, 12 ed. Ed. Interamericana MacGraw-Hill. Madrir 1996.
- 3.- Marx Robert E., Carlson Er. Eichstaedt RM, Schimmele Sr, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathl, Oral Radio, Endod 1998; 85: 638-46.
- 4.- Matras H. The use of fibrin glue in oral and maxilofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg 1981;40:617.
- 5.- Soffer E, Ouhayoun JP, Anagnostou F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;95:421-528.
- 6.- Thorn JJ, Sorensen H, Weis-Fogh U, Andersen M. Autologous fibrin glue with growth factors in reconstructive maxillofacial surgery. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33:95-100.
- 7.- Antoniades HN. Human platelet derived growth factor (PDGF): Purification of PDGF-I and PDGF-II and separation of their reduced subunits. Proc Nat Acad Sci USA 1981; 78 (2): 7314-17.
- 8.- Tayaponsak, P., O'Brien DA., Monteiro, CB., Arceo-Diaz, LL., Autologus Fibrin Adhesive in Mandibular Reconstruction With particulate. Cancellous Bone And Marrow. J. Oral Maxillofac. Surg. 1994; 52: 161-6
- 9.- Schwartz. Principios de Cirugía 7ma. Ed., McGrawhill, 2000, 289-299
- 10.- Fernández LRG, López BMC, Ruiz GE, Plasma Rico en Factores de Crecimiento en Cirugía Bucal, Rev. Odont. Mex., Vol. 9, No. 3, sep-2005, pp 141-146
- 11.- Fernández LRG, López, Zarza CG, Hermosillo MO, Barragán FV, Rev. Visión Dent, Vol. 3 No. 16, pp 16-19.
- 12.- <http://salud.abc.es/estetica/junio07/piel.html>
- 13.-http://www.dsalud.com/número83_1.htm
- 14.<http://www.cibernética.com/protocolodeobtenciónyevaluaciónclínicaehistológicaodelplasmarioenfactoresdecrecimientoenimplantología>
- 15.http://www.dsalud.com/número92_3.htm
- 16.- Garcia GB, Corral L., Vascones MA., Avances en Periodoncia, Plasma Rico en Plaquetas y su utilización en Implantología Dental, Vol. 16 No. 2, 2004, pp 81-92
- 17.- <http://www.f/proteínas%20morfogenéticas%20ocea.htm>
- 18.<http://www.ucm.es/BUCM/revistas/enf/18877249/articulos/RICPO707120/plasmarioenfactoresdecrecimiento>.
- 19.- Servicio de Traumatología y Ortopedia, Hospital Fremap Majadahona (Madrid), volumen 1, tomo 1, 2003, pp 61-66.
- 20.- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J. Oral Maxillofac Surg, Effects of platelet-rich plasma on the healing of autologous boen grafted mandibular defects in dogs, 64:443-451,2006
- 21.- American Association of Oral and Maxillofacil Surgeons, J. Oral Maxillofac Surg, The course of a Long-Standing Glandular Odontogenic Cyst: Marginal resection an reconstruction with particulated bone graft, platelet-rich plasma, and additional vertical alveolar distraction, 64:1121-1128, 2006.
- 22.- Formación continuada traumatología y ortopedia, obtención y aplicación de PRFC, en los procesos osteoarticulares en músculo-esqueléticos, pp 58-59, www.traumatologiaortopedia.com
- 23.- Estimuladores de la osteogénesis, Acta ortop.castellano-manch No. 4, 2003, pp 53-57.
- 24- Tomoki O., Tomoe T, Soh N, Fumiaki S., Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Alveolar Bone Grafting. Journal Oral Maxxilofacial Surgery, 2004, 62:555-558
- 25.- Stanley L., Robbins, Ramzi S. Cortan, Vinat Kumar. Patología Estructural y Funcional. 5ª. ed., Ed. Interamericana McGrawhil. México. 1999. 89-91, 101-102.
- 26.- Efeoglu C, Denle y Erturk S., A Modified Method for Preparing Platelet-Rich Plasma: and experimental study. Journal Oral Maxillofacil Surgery. 2004, 62:1403-1407.

- 27.- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Philip J. Boyne, DMD, MS, DSc, Leslie C. Lilly, BSN, Robert E. Marx, Peter K. Moy, De Novo Bone Induction by recombinant Human Bone, Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) in Maxillary Sinus Floor Augmentation, *J. Oral Maxillofac Surg* 63:1693-1707, 2005.
- 28.- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Chawket Mannai, Early Implant Loading in Severely Resorbed Maxilla Using Xenograft, Autograft, and Platelet-Rich Plasma in 97 Patients, *J. Oral Maxillofac Surg*, 64:1420-1426, 2006
- 29.- Robert E. Marx, Joseph E. Cillo, Juan J. Ulloa, Platelet-rich plasma: evidence to support its use, *Journal Of Oral and Maxillofacial Surgery* DOI : 10.1016/j.joms.2007
- 30.- Schmitz JP, Hollinger JO. The biology of platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:1119-21
- 31.- Fennis JP, Stoelinga PJ, Jansen JA. Mandibular reconstruction: A clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31:281-6.
- 32.- Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:1176-81.
- 33.- Jakse N, Tangl S, Gilli R, et al. Influence of PRP on autogenous sinus grafts: An experimental study on sheep. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:578-83.