



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO, EN
CIRUGÍA DENTOALVEOLAR. PRESENTACIÓN DE
CASO CLÍNICO.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JESÚS ALEJANDRO MALDONADO BUSTAMANTE

TUTOR: C.D. JORGE GUILLERMO ZARZA CADENA

ASESORES: C.D. ALEJANDRO MUÑOZ CANO CHÁVEZ

MÉXICO, D.F.

2009



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.

Hay hombres que luchan un día,

y son buenos.

Hay hombres que luchas muchos años,

y son muy buenos.

Pero hay los que lucha toda la vida:

esos son los imprescindibles.

Bertolt Brecht.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, EN ESPECIAL
A LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Le agradezco por brindarme todo lo necesario para culminar mi carrera
profesional.

A TODOS MIS PROFESORES

Quienes fueron un pilar importante para mi formación y que me mostraron el
camino, nada sencillo, de ésta maravillosa profesión.

A LA DRA. ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ

Por transmitirme día con día sus enseñanzas, por su apoyo, su comprensión
y profesionalismo en el seminario de Cirugía Bucal.

A MIS PADRES

Por su constante estímulo por lograr mis objetivos, por apoyar mis ideales,
por su paciencia y comprensión. Por sus consejos siempre acertados, por
estar conmigo incondicionalmente y porque sin ellos no hubiera sido posible
éste proyecto. Pero sobre todo por su cariño.

A MI HERMANA Y SOBRINA: Cecilia y Alexa.

Por ser parte importante en mi vida y por compartir conmigo este logro.

A MI MEJOR AMIGA: Nadia Núñez

Por estar conmigo en los momentos más difíciles, por su apoyo incondicional, por sus consejos, por los gratos momentos y por ser parte de mi vida. Pero sobre todo por tu gran cariño incondicional.

Y A TODOS ELLOS

Que con poca o mucha colaboración me permitieron concluir con mi carrera profesional.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. OBJETIVOS:	12
- GENERAL	
- ESPECÍFICOS	
III. ANTECEDENTES.....	13
CAPÍTULO 1 GENERALIDADES.....	16
1.1 Sangre.....	16
1.1.1 Eritrocitos.....	18
1.1.2 Leucocitos.....	19
1.1.3 Plaquetas.....	20
1.1.4 Plasma.....	21
1.2 Biología ósea.....	22
1.2.1 Estructura macroscópica de los huesos.....	22
1.2.2 Estructura microscópica de los huesos.....	23
1.2.3 Células del hueso.....	26
1.2.3.1 Células osteoprogenitoras.....	27
1.2.3.2 Osteoblastos.....	27
1.2.3.3 Osteocitos.....	28
1.2.3.4 Osteoclastos.....	29
CAPÍTULO 2 REGENERACIÓN Y REPARACIÓN	31
2.1 Cicatrización.....	31
2.1.1 Concepto.....	31
2.1.2 Clasificación de las heridas.....	31
2.1.3 Tipos de cierre de las heridas.....	31

2.1.4	Mecanismo relacionados con la cicatrización de las heridas.....	33
2.1.5	Fases de la cicatrización.....	33
2.1.6	Alteraciones de la cicatrización.....	35
2.2	Reparación mediante el tejido conectivo.....	35
2.2.1	Angiogénesis.....	36
2.2.2	Fibrosis.....	38
2.2.3	Remodelación de la cicatriz.....	38
2.3	Reparación contra Regeneración.....	39
2.4	Principios básicos para la Regeneración Ósea.....	40
2.4.1	Proteínas Morfogenéticas.....	40
2.4.2	Factores de crecimiento.....	40
2.4.3	Fibrina Adhesiva.....	43
2.4.4	Mecanismos de Regeneración ósea.....	45
2.4.4.1	Osteogénesis.....	45
2.4.4.2	Osteoinducción.....	45
2.4.4.3	Osteoconducción.....	46

CAPÍTULO 3 PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO P.R.G.F

3.1	Plasma rico en plaquetas (P.R.P.)	48
3.1.1	Técnica de obtención.....	50
3.2	Plasma Rico en Factores de Crecimiento P.R.G.F.	52
3.2.1	Coagulo blanco de P.R.G.F.	52
3.2.2	Técnica de obtención del P.R.G.F.	54
3.2.2.1	Extracción y manejo de muestras sanguíneas..	54
3.2.2.2	Pipeteado de las muestras.....	55
3.2.2.3	Activación y agregación de las plaquetas.....	56
3.3	Modificaciones actuales de la técnica.....	57
3.4	Ventajas	58

CAPÍTULO 4	PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO (P.R.G.F.) EN ZONAS POST-EXTRACCIÓN Y OTRAS APLICACIONES EN ODONTOLOGÍA.....	59
4.1	Preparación de áreas futuras en zonas post-extracción	59
4.1.1	Procesos biológicos en una zona post-extracción.....	59
4.1.2	Preparación de áreas futuras. Zonas post-extracción...	64
4.2	Tratamientos de caninos incluidos y terceros molares.....	65
4.3	Apicectomías. Tratamientos de defectos óseos periapicales.....	65
4.4	Regeneración alrededor de implantes.....	65
4.5	Injertos en bloque.....	66
4.6	Elevación de seno maxilar	67
4.7	Expansión de cresta	67
4.8	Tratamiento de defectos periodontales.....	67
CAPÍTULO 5	PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO.....	69
5.1	Definiciones.....	70
5.2	Indicaciones y Contraindicaciones en Cirugía Bucal.....	71
5.3	Ventajas.....	72
5.4	Material.....	72
5.5	Técnica de Plasma Rico en Factores de Crecimiento y Técnica Quirúrgica.....	73
CONCLUSIONES.....		77
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		79

I. INTRODUCCIÓN

El proceso de regeneración de tejidos del organismo ha sido uno de los retos más perseguidos y anhelados por los especialistas de varias áreas terapéuticas. El desarrollo de proteínas ha ocupado un papel muy importante, en el campo de la odontología, por su capacidad de regeneración del organismo. El acortar el tiempo de epitelización de nuestros colgajos, disminuiría las posibilidades de infección y minimizaría las molestias a nuestros pacientes. El punto básico de la investigación actual es el conocimiento de los factores de crecimiento, elementos biológicos que aumentan la cicatrización de las heridas. Es por ello que estamos ante una nueva modalidad terapéutica, ante un nuevo recurso biotecnológico, que intenta descubrir todos aquellos elementos que puedan ayudar a obtener una mayor regeneración de tejidos.

Los factores de crecimiento son mediadores biológicos que regulan la reparación del tejido y estimulan los mecanismos de reparación tisular y ósea. Hoy en día la regeneración puede ser mejorada mediante el aporte de altas concentraciones de factores de crecimiento. El incremento en los factores de crecimiento en el sitio de la herida es posible por diferentes medios, como la aplicación de factores de crecimiento individuales, preparados de origen animal y preparados autólogos de trombocitos.

Las primeras aplicaciones clínicas del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) fueron en la cirugía bucal, donde se observó que en las extracciones dentarias, cicatrizaban en menos de la mitad del tiempo y de forma indolora, así como disminuyendo la infección en pacientes de riesgo como fumadores y diabéticos.

Un trabajo publicado en el año 1995 por Slater nos advertía de la posibilidad de estimular la proliferación ósea, utilizando factores de crecimiento plasmáticos.¹

Los factores de crecimiento se definen como un tipo de mediadores biológicos que regulan acontecimientos claves en la reparación de tejidos; estos acontecimientos son proliferación celular, quimiotaxis (migración celular dirigida), diferenciación celular y síntesis de matriz extracelular.

Su existencia se descubrió al observar que ciertos tejidos parecían tener una sustancia osteogénica que inducía la formación de hueso nuevo, identificándose un grupo de proteínas no colágenas en la matriz desmineralizada que son responsables del fenómeno de inducción ósea, las proteínas morfogenéticas (BMPs) en conjunto con los factores de crecimiento.

Estas proteínas morfogenéticas (BMPs) fueron descritas por primera vez por Marshall Urist (1965), situación que estimula a los científicos a aislar y sintetizar los factores de crecimiento. 1980 Matras, describe el adhesivo de fibrina, la cual fue inicialmente utilizada como agente hemostático y adhesivo quirúrgico, este material biológico fue paulatinamente aplicado en procedimientos de traumatología y cirugía bucal como esteoconductor y medio de enlace para facilitar la compactación del material del injerto.

En la literatura había bastante información sobre los factores de crecimiento (GFs, Growth Factors) pero ninguna información de cómo obtener plasma rico en factores de crecimiento.

Se sabía que las plaquetas eran unas células anucleadas con un gran reservorio proteico. Pero quizás no se le había dado toda la importancia que se merecía. Si preparáramos un concentrado con el contenido proteico de

estas plaquetas podríamos obtener una dosis terapéutica con sorprendentes efectos para estimular la regeneración de tejidos. Se realizaron innumerables experimentos para optimizar la forma de concentrar estas proteínas partiendo de pequeñas cantidades de sangre y buscando una técnica sencilla, económica y repetible.

Debido a su potencial terapéutico, han generado un interés considerable en los últimos años. Estos compuestos actúan como indicadores proteínicos que regulan los procesos tales como la diferenciación, angiogénesis y quimiotaxis.

Cientos de estudios han demostrado que los Factores de Crecimiento (FGs) pueden mejorar la reparación de los tejidos en modelos de cicatrización normal y anormal.

II. OBJETIVOS

OBJETVO GENERAL:

- Describir la técnica para la obtención de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.) para la regeneración de las heridas y su aplicación en Odontología.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Conocer los antecedentes de la técnica para la obtención de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.).
- Describir de manera general, los componentes de la sangre y hueso; así como los principios básicos de regeneración y cicatrización.
- Describir los Factores de Crecimiento involucrados en la regeneración ósea y en tejidos blandos.
- Describir detalladamente la Técnica para la obtención del Plasma Rico en Factores de Crecimiento.
- Conocer la función y aplicación del Plasma Rico en Factores de Crecimiento en el Campo Odontológico.

III. ANTECEDENTES

En los años 80', Matras et. al. describió el adhesivo de fibrina como una sustancia con propiedades selladoras, hemostáticas, que promovía la reparación del tejido y el cierre de la herida. Antoniades en 1981, purificó el factor de crecimiento derivado de las plaquetas a partir de éstas.

Estas investigaciones inician con Marshall Urist en 1965 donde describe la importancia de las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) en la regeneración de tejidos.² Mientras que Tayapongsak (1994), concentró su atención en los mecanismos intrínsecos de la respuesta celular, fijándose en un nuevo elemento: la sangre y sus componentes, lanzando así la innovadora idea de añadir lo que denominó fibrina adhesiva autóloga (AFA) a hueso esponjoso para la reconstrucción mandibular, haciendo seguimiento de 33 casos con notable éxito. Obtenía la AFA a partir de una unidad de sangre de la que dejaba una parte de serie roja y todo el plasma, para utilizar en las siguientes 2-3 semanas en forma de un crioprecipitado. Era descongelado por un periodo de 24 horas para obtener de 10 a 15 ml de un concentrado rico en fibrina.³

En 1997 Whithman introduce el término Plasma Rico en Plaquetas (PRP) a la comunidad de cirujanos orales en su artículo titulado "Gel plaquetario: Una alternativa autóloga para aplicarse con el adhesivo de fibrina en la cirugía oral y maxilar". Los autores pensaron que la activación de plaquetas contenida en el gel y la resultante liberación de factores de crecimiento favorecerían la cicatrización de la herida.

Paralelamente, en los años 90', otro grupo de investigadores dirigidos por Marx (1998),⁴⁻⁵ estudian el comportamiento del elemento de la sangre responsable de la reparación celular, "las plaquetas", encontrando tres

factores de crecimiento. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), Factor de crecimiento transformado B1 (TGFB1) y Factor de crecimiento transformado B2 (TGFB2), en el 2004 este mismo autor Marx, reporta siete factores de crecimiento.^{4,6}

Anitua (1999) propone utilizar el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), en donde las plaquetas contienen algunos factores de crecimiento, como: Factor de crecimiento transformador B1 (TGF-B1), Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), Factor de crecimiento insulínico (IGF-I); dichas proteínas tienen propiedades, como la migración celular dirigida (quimiotaxis), proliferación y diferenciación celular, todos estos acontecimientos claves en los procesos de reparación y regeneración.^{6,7,8}

La técnica diseñada por él, que ha sido desarrollada por el laboratorio Biotechnology Institute (BTI), que consiste en la extracción de 20 centímetros cúbicos de sangre del paciente. La cual se centrifuga para diferenciar las distintas fracciones de plasma y separar la porción más rica en factores de crecimiento.^{7,9}

El Dr. E. Anitua consideró inviable ésta práctica en la cirugía oral y maxilofacial por obvios motivos: volumen de sangre excesivamente grande, utilización de trombina bovina (prohibida en Europa), y su utilización práctica se limitaba solo a nivel hospitalario. Sin embargo, no carecía de interés científico el poder desarrollar una tecnología a menor escala con expectativas prometedoras.

Anitua E. (1999) da un paso más al proponer utilizar el P.R.G.F. como preparación de futuros lechos para implantes.¹⁰

El primer campo donde se ha puesto en práctica ésta técnica ha sido en la cirugía oral: "Con ésta estrategia se ha conseguido que una extracción dentaria cicatrice en menos de la mitad del tiempo y de forma más indolora,

disminuyendo notablemente los riesgos de infección en fumadores, diabéticos, etc.” Anitua señala que también la utiliza para corregir defectos óseos alrededor de implantes dentales.⁹

En el 2002 Kim et. al. describió que el tratamiento con PRP favorece la osteointegración de los implantes dentales.

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES

1.1 SANGRE

La sangre (humor circulatorio) es un tejido fluido que tiene un color rojo característico, debido a la presencia del pigmento hemoglobínico contenido en los eritrocitos.

Es un tipo de tejido conjuntivo especializado, con una matriz coloidal líquida y una constitución compleja. Tiene una fase sólida (elementos formes, que incluye a los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas) y una fase líquida, representada por el plasma sanguíneo.

Fisiología de la sangre

La fisiología de la sangre está relacionada con los elementos que la componen y por los vasos que la transportan, de tal manera que:

- Transporta el oxígeno desde los pulmones al resto del organismo, vehiculizado por la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos.
- Transporta el anhídrido carbónico desde todas las células del cuerpo hasta los pulmones.
- Transporta los nutrientes contenidos en el plasma sanguíneo, como glucosa, aminoácidos, lípidos y sales minerales desde el hígado, procedentes del aparato digestivo a todas las células del cuerpo.
- Transporta mensajeros químicos, como las hormonas.
- Defiende el cuerpo de las infecciones, gracias a las células de defensa o glóbulos blancos.
- Responde a las lesiones que producen inflamación, por medio de tipos especiales de leucocitos y otras células.
- Coagulación de la sangre y hemostasia: Gracias a las plaquetas y a los factores de coagulación.
- Rechaza el trasplante de órganos ajenos y alergias, como respuesta del sistema inmunitario.

- Homeostasis en el transporte del líquido extracelular, es decir en el líquido intravascular.

Composición de la sangre:

La sangre es una dispersión coloidal: el plasma representa su fase continua y fluida, y los elementos formes, la fase dispersa del sistema en forma de pequeños corpúsculos semisólidos.

Como todo tejido, la sangre se compone de células y componentes extracelulares (su matriz extracelular). Estas dos fracciones tisulares vienen representadas por:

- Los elementos formes “también llamados elementos figurados”: son elementos semisólidos (es decir, mitad líquidos y mitad sólidos) y particulados (corpúsculos) representados por células y componentes derivados de células.
- El plasma sanguíneo: un fluido translúcido y amarillento que representa la matriz extracelular líquida en la que están suspendidos los elementos formes.

Los elementos formes constituyen alrededor del 45% de la sangre. Tal magnitud porcentual se conoce con el nombre de hematocrito (fracción "celular"), adscribible casi en totalidad a la masa eritrocitaria. El otro 55% está representado por el plasma sanguíneo (fracción acelular).

Los elementos formes de la sangre son variados en tamaño, estructura y función, y se agrupan en:

- las células sanguíneas, que son los glóbulos blancos o leucocitos, células que "están de paso" por la sangre para cumplir su función en otros tejidos; y
- los derivados celulares, que no son células estrictamente sino fragmentos celulares; están representados por los eritrocitos y las

plaquetas; son los únicos componentes sanguíneos que cumplen sus funciones estrictamente dentro del espacio vascular.

El volumen de la sangre en los seres humanos es de 5 litros aproximadamente, de los cuales 2.7-3 litros son plasma sanguíneo, lo que representa el 7 % del peso del peso corporal. Los eritrocitos constituyen el 45% de éste volumen, los leucocitos y plaquetas sólo el 1% y el resto es plasma sanguíneo, el líquido amarillento y transparente que constituye la matriz extracelular de este tejido.¹¹

1.1.1 Eritrocitos

Los eritrocitos son los pequeños corpúsculos que le confieren el color rojo a la sangre, debido al pigmento llamado *hemoglobina*. Se desarrollan en la médula ósea en forma de células verdaderas, aunque expulsan el núcleo antes de introducirse a la sangre y, por tanto, pierden la capacidad de sintetizar proteínas a partir del ADN. También carecen de mitocondria y otras organelas, por lo cual no pueden ser considerados estrictamente células. Contienen algunas vías enzimáticas y su citoplasma está ocupado casi en su totalidad por la hemoglobina, proteína encargada de transportar oxígeno y dióxido de carbono. En la membrana plasmática de los eritrocitos están las glucoproteínas (CDs) que definen a los distintos grupos sanguíneos y otros identificadores celulares.

Los glóbulos rojos, hematíes o eritrocitos constituyen aproximadamente el 96% de los elementos figurados. El número normal de eritrocitos por milímetro cúbico de sangre es de alrededor de 5.4 millones en los hombres y 4.8 millones en las mujeres. Su ciclo vital es de 120 días.¹¹

Los eritrocitos tienen forma de disco bicóncavo, deprimido en el centro; esta forma aumenta la superficie efectiva de la membrana.

1.1.2 Leucocitos

Los glóbulos blancos o leucocitos forman parte de los elementos celulares del sistema inmunológico. Presentan núcleo y son incoloros en la sangre fresca. En el torrente sanguíneo tienen una forma esférica, pero en los tejidos y en sustratos sólidos *in vitro* son células pleomórficas ameboides.

Los leucocitos son los encargados de destruir los agentes infecciosos y las células infectadas, y también secretan sustancias protectoras como los anticuerpos, que combaten a las infecciones.

El número de leucocitos en la circulación oscila entre 5000 y 9000 mm³ de sangre aunque ésta cifra varía con la edad e incluso en diferentes momentos del día.

Los leucocitos se clasifican en granulares y no granulares, según posean o no gránulos específicos en su citoplasma.

- Los granulocitos o células polimorfonucleares: son los eosinófilos, basófilos y neutrófilos; poseen un núcleo polimorfo y numerosos gránulos en su citoplasma, con tinción diferencial según los tipos celulares.
- Los agranulocitos o células monomorfonucleares: son los linfocitos y los monocitos; carecen de gránulos en el citoplasma y tienen un núcleo redondeado.

Las proporciones relativas de los distintos tipos de leucocitos, el recuento diferencial, son normalmente bastante constantes: neutrófilos, 55 al 60%; eosinófilos, 1 al 3%; basófilos, 0 al 0.7%; los linfocitos, 25 al 33% y monocitos del 3 al 7%.

1.1.3 Plaquetas

Las plaquetas (trombocitos) son fragmentos celulares diminutos, incoloros y anucleados. Se producen en la médula ósea a partir de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos quedando libres en la circulación sanguínea. Producen una enzima, la tromboplastina, siendo un papel importante en la coagulación (hemostasia) de la sangre en las zonas de lesión de los vasos sanguíneos, contribuyendo a la formación de los coágulos (trombos) y sirven para proteger al organismo de las pérdidas excesivas de sangre. Una gota de sangre contiene alrededor de 250.000 plaquetas.

Son finos discos biconvexos de 2-3 μm de diámetro cuya morfología es redondeada u ovoide cuando se contemplan de frente, y fusiforme cuando se observan de perfil.

En el ser humano, su número oscila entre 150 000 y 350 000 plaquetas por mm^3 de sangre. Las plaquetas sirven para taponar las lesiones que pudieran afectar a los vasos sanguíneos. Se originan en la médula ósea por la fragmentación del citoplasma de células nucleadas de gran tamaño llamadas *megacariocitos*. Se forman y liberan hacia la sangre de forma continua y su ciclo vital en el torrente sanguíneo es de 9 a 10 días.¹¹

Las plaquetas contienen gránulos alfa que contienen gránulos alfa que contienen varias sustancias biológicamente activas:

- 1) Factor plaquetario IV, que contrarresta al anticoagulante heparina.
- 2) Factor de Von Willebrand, una glucoproteína que facilita la adhesión de las plaquetas, que estimula a las plaquetas a la pared vascular.
- 3) Factor de crecimiento derivado de plaquetas, que estimula la proliferación de fibroblastos, por lo tanto, contribuye a la reparación de los vasos sanguíneos

- 4) Trombopondina, otra glucoproteína implicada en la agregación plaquetaria que se produce en el contexto de la coagulación sanguínea.¹¹

Las plaquetas también parecen tener importancia para el mantenimiento del endotelio de los vasos sanguíneos por la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que estimula los procesos de reparación tisulares.

1.1.4 Plasma

El plasma sanguíneo es la matriz líquida de la sangre en la que están inmersos los elementos formes y contienen diversas proteínas importantes desde el punto de vista fisiológico. Es salado y de color amarillento traslúcido y es más denso que el agua, ligeramente alcalino y al tacto de una sensación jabonosa. Constituye el 55% de una muestra de sangre, los elementos celulares representan el 45%.

El plasma también contiene gases disueltos, sales inorgánicas, proteínas, carbohidratos, lípidos y algunas otras sustancias orgánicas. El volumen plasmático total se considera como de 40-50 ml/kg peso.

El plasma sanguíneo es esencialmente una solución acuosa de composición compleja conteniendo 91% agua y las proteínas el 8% y algunos rastros de otros materiales (hormonas, electrolitos, etc). Estas proteínas son: fibrógeno, globulinas, albúminas y lipoproteínas. Otras proteínas plasmáticas importantes actúan como transportadores hasta los tejidos de nutrientes esenciales como el cobre, el hierro, otros metales y diversas hormonas. Los componentes del plasma se forman en el hígado (albúmina y fibrógeno), las glándulas endocrinas (hormonas), y otros en el intestino.

Además de vehiculizar las células de la sangre, también lleva los alimentos y las sustancias de desecho recogidas de las células. El suero sanguíneo es la fracción fluida que queda cuando se coagula la sangre y se consumen los factores de la coagulación. Mientras que la sangre se continúa su circulación normal por los vasos sanguíneos, el fibrinógeno permanece difuso o solvente. Cuando la circulación se detiene, o la sangre queda expuesta al aire, el fibrinógeno se precipita formando una red de filamentos delgados, la fibrina.

El plasma es una mezcla de proteínas, aminoácidos, glúcidos, lípidos, sales, hormonas, enzimas, anticuerpos, urea, gases en disolución y sustancias inorgánicas como sodio, potasio, cloruro de calcio, carbonato y bicarbonato.

1.2 BIOLOGÍA ÓSEA

El hueso a pesar de su rigidez, no es un tejido permanente e inmutable, es un tejido vivo, dinámico que mantiene su estructura gracias a un equilibrio entre actividades opuestas. Las células que forman hueso están implicadas en un proceso continuo de renovación.¹²

Estas células están embebidas en una matriz extracelular, que consiste en una red compleja formada por macromoléculas. Dicha matriz participa activamente en el metabolismo celular y regula el comportamiento de las células que están en contacto con ella.¹²

1.2.1 Estructura macroscópica de los huesos

Todos los componentes microestructurales del hueso están ordenados en el espacio originando distintas macroestructuras.¹² Existiendo dos formas de hueso: el compacto (sustancia compacta) y el esponjoso o reticulado (sustancia esponjosa). Este último constituido por un retículo tridimensional

de espículas óseas ramificadas o de trabéculas que delimitan un sistema laberíntico de espacios intercomunicados, ocupados por la médula ósea, parte central de los huesos cortos y anchos. El hueso compacto aparece como una masa sólida continua, en la cual solo se ven espacios con la ayuda del microscopio, es típico de huesos cortos y anchos. Las dos formas del hueso se continúan una con otra sin un límite nítido que las separe.¹¹

Con pocas excepciones, los huesos están recubiertos por el periostio, una capa de tejido conjuntivo especializado, dotado de potencia osteogénica, es decir, que tiene la capacidad de formar hueso.¹¹

1.2.2 Estructura microscópica de los huesos

Está constituido por matriz ósea que es la sustancia intersticial del hueso, ayuda a que las células conserven su estado indiferenciado. Constituida por dos componentes principales, una matriz orgánica que representa el 35% de la misma, y las sales inorgánicas que comprenden el 65% de su peso seco.¹²

Matriz orgánica.

Compuesta principalmente por fibras de colágeno tipo I (aproximadamente un 90%) el 10% restante son componentes no colágenos y sedimento. La matriz extracelular proporciona señales reguladoras e instrucciones, ofreciendo una superficie de anclaje para factores solubles como las BMPs y los factores de crecimiento. La unión de estos factores a la matriz extracelualr puede facilitar su liberación controlada en respuesta a las demandas locales, una propiedad a ser explotada por las estrategias terapéuticas.¹²

Matriz inorgánica.

También conocida como mineralizada, responde al 60-70% del hueso deshidratado.¹³ Contiene aproximadamente un 99% de calcio, un 85% del

fósforo y alrededor de un 40% y 60% del sodio y del magnesio que contiene el organismo. Los cristales minerales de hueso se deben clasificar como apatita, más que como hidroxiapatita, de acuerdo con su composición que contiene carbonatos y combinaciones de fosfato y calcio amorfas.¹²

La dureza del hueso depende de los componentes inorgánicos, mientras su gran resistencia y su elasticidad dependen de su matriz orgánica, y particularmente del colágeno.

El hueso compacto está formado por sustancia intersticial mineralizada, la matriz ósea, depositada en capas o laminillas. Espaciadas de modo bastante regular por la sustancia intersticial del hueso existen cavidades lenticulares, llamadas lagunas, cada una de las cuales está ocupada por una célula del hueso, el osteocito. Desde cada laguna irradian en todas direcciones los canalículos, unos conductillos extraordinariamente delgados y ramificados que penetran en la sustancia intersticial de las laminillas y se anastomosan con los canalículos de las lagunas vecinas. Se piensa que estos canalículos son esenciales para la nutrición de las células óseas. El mantenimiento de un sistema de canalículos intercomunicados proporciona, sin embargo, vías para el intercambio de metabolitos entre las células y el espacio perivascular más próximo.

Las laminillas de hueso compacto se disponen de tres formas diferentes y frecuentes. 1) La gran mayoría están dispuestas concéntricamente en torno a una canal vascular del interior del hueso, para formar unas unidades estructurales cilíndricas llamadas sistemas haversianos u osteonas. Su tamaño es variable y pueden estar compuestas por un número de laminillas que van de cuatro a veinte. 2) Entre los sistemas haversianos, hay fragmenteos angulosos de hueso laminar que tienen forma y tamaño irregular. Son los sistemas intersticiales. Los límites entre los sistemas

haversianos y los intersticiales están nítidamente marcados por unas líneas refrigerantes llamadas líneas de cemento. 3) En la superficie externa del hueso cortical, inmediatamente por debajo del periostio, y sobre su superficie interna, por debajo del endostio, hay varias laminillas que se extienden de modo ininterrumpido en torno a la mayor parte de la circunferencia del tallo, son las laminillas circunferenciales externas e internas. (Fig. 1)

En el hueso compacto, en razón de su orientación y de su relación 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. Los canales haversianos comunican unos con otros y con la superficie o la cavidad medular por medio de unos canales trasversales u oblicuos, llamados canales de Volkmann. Estos no están rodeados por laminillas dispuestas concéntricamente, sino que atraviesan el hueso en una dirección perpendicular u oblicua a las laminillas.

El hueso esponjoso está compuesto también por laminillas, pero sus trabéculas son relativamente delgadas y de ordinario no contienen vasos sanguíneos en su interior. Por ello no poseen sistemas haversianos, sino que son, simplemente un mosaico de piezas angulares de hueso laminar. Las células óseas se nutren por difusión a partir de la superficie endóstica a través de los diminutos canalículos los que interconectan las lagunas y que llegan hasta la superficie.

La capa externa del periostio es un tejido conjuntivo denso y relativamente acelular, que contiene vasos sanguíneos. Algunas ramas de estos vasos atraviesan la capa profunda y entran en los canales de Volkmann, a través de los cuales se comunican con los vasos de los canales haversianos. Estos numerosos vasos pequeños que desde el periostio entran en los canales del Volkmann, contribuyen a mantener la fijación del periostio al 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. A estos se les llama fibras de Sharpey. Sirven para anclar firmemente el periostio al hueso subyacente.

El endostio es una delgada capa de células planas que reviste las paredes de la cavidad del hueso que alojan la médula ósea. Viene a ser como la capa periférica en que entran en contacto con el hueso. Se parece al periostio por su capacidad osteogénica, pero es mucho más delgado; ordinariamente es una capa única de células sin fibras conjuntivas asociadas. Rodas las cavidades del hueso, incluidos los canales haversianos y los espacios medulares del hueso esponjoso, están revestidos por el endostio.¹¹

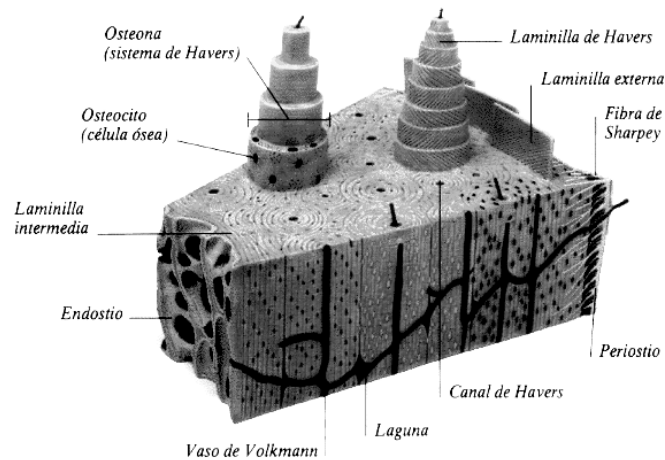


FIG. 1 SISTEMA DE HAVERS. <http://images.google.com.mx/imgres?imgurl>

1.2.3 Células del hueso

Desde un punto de vista microestructural se distinguen cuatro tipos de células óseas: Células osteoprogenitoras, Osteoblastos, Osteocitos y Osteoclastos.

1.2.3.1 Células osteoprogenitoras

Al igual que otros tejidos conjuntivos, el hueso se origina a partir de células mesenquimales embrionarias que se presentan una muy amplia capa de diferencia

ción y que pueden originar fibroblastos, células adiposas, células musculares, etc. A través de sus mecanismos de diferenciación hacia células formadoras de hueso, se origina una población de células de potencial más limitado que pueden proliferar y diferenciarse únicamente hacia condroblastos u osteoclastos. Estas células persisten hasta la vida postnatal y se encuentran casi en todas las superficies libres de los huesos: en el endostio, en la capa interna del periostio y en las trabéculas del cartílago calcificado situado en la metáfisis de los huesos en fase de crecimiento. Sus núcleos son pálidos y de configuración ovoidea o alargada, y sus escasos citoplasmas son acidófilos o 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 las situaciones en las que se inicia la reparación de las fracturas óseas y de otras formas de lesión del hueso.¹¹

1.2.3.2 Osteoblastos

Derivan de las células embrionarias pluripotenciales de origen mesenquimatoso. Son las células osteoformadoras de los huesos maduros y en fase de desarrollo. Durante el 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.¹¹

Secretan la matriz ósea, que se deposita en láminas encima de la matriz preexistente. La secreción de los osteoblastos se llama osteoide, un producto cuya modificación extracelular origina un sustrato insoluble que consiste principalmente en colágeno tipo I y se convierte en matriz ósea mineralizada rápidamente por deposición de cristales de fosfato cálcico, más exactamente de hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ que se encuentra en el medio extracelular en forma de solución sobresaturada; primero se deposita en la capa de colágeno que funciona de molde, y encima se deposita la fase inorgánica del hueso, la hidroxiapatita. Este proceso se conoce como mineralización.¹²

Los osteoblastos son células secretoras metabólicamente activas que además de osteoide expresan proteínas como la osteocalcina y osteopontina, la osteonectina y otros proteoglicanos y además factores señalizadores insolubles (BMPs, TGF- β , IGF I y II, interleukina-1 y PDGF). La expresión de los productos por parte de los osteoblastos ocurre durante la embriogénesis ósea y durante su mantenimiento (remodelación, etc.) y reparación.

La vida activa de los osteoblastos humanos se cree que es de 1 a 10 semanas y transcurrido este tiempo, las células pueden desaparecer (mediante un mecanismo de apoptosis, por ejemplo); algunos osteoblastos forman recubrimiento, se les denomina células de revestimiento del hueso, y otros, aproximadamente un 15%, se convierten en osteocitos.

Una proteína ósea específica, la osteonectina, pega fuertemente el colágeno y la hidroxiapatita. Las células se anclan a la matriz y una vez sujetas a la matriz dura, las células no tienen oportunidad de secretar matriz ni de dividirse. Estas células se llaman osteocitos.¹²

1.2.3.3 Osteocitos

Son las células principales del hueso completamente formado, que residen en las lagunas situadas en el interior de la sustancia intersticial calcificada.

Se originan a partir de los osteoblastos que quedan atrapados en la matriz ósea recién formada durante el proceso de formación del hueso.¹¹

Son células relativamente inactivas no se dividen ni secretan matriz, aunque su metabolismo es crucial para la viabilidad del hueso y para el mantenimiento de la homeostasis (mantenimiento de las condiciones internas dentro del organismo). Los osteocitos ocupan una pequeña cavidad o laguna dentro de la matriz, lagunas óseas. Estas lagunas óseas están interconectadas entre sí a través de una red de canaliculas. La vitalidad del hueso está garantizada a través de esta red de conexión. La vida de los osteocitos es de varios años, incluso décadas. Los osteocitos son células finales incapaces de renovarse, por lo tanto el recambio de la población celular se realiza a través de sus precursores que son los osteoblastos.¹²

Osteoblastos, osteocitos y osteoclastos juegan un papel muy importante en la regulación de calcio y en la homeostasis del hueso, que son los procesos fisiológicos fundamentales de la modelación y remodelación del hueso.¹²

1.2.3.4 Osteoclastos

El hueso sufre durante toda la vida un proceso interno de remodelación y de renovación a través del cual se elimina la matriz ósea en múltiples puntos y es sustituida por hueso neoformado. 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 adyacente.¹¹

Son macrófagos que se desarrollan a partir de monocitos originados en el tejido hematopoyético de la médula. Estos monocitos se liberan al torrente sanguíneo y mediante fusión producen células multinucleadas, conocidos como osteoclastos. Viajan en el torrente sanguíneo y se recogen en los lugares de reabsorción del hueso. Los osteoclastos forman cavidades y hacen túneles, crece un vaso capilar por dentro de dicho túnel y las paredes

se van poblando de osteoblastos que van haciendo capas óseas concéntricas y así se va modelando el hueso.¹²

Los moduladores más importantes para el desarrollo de los osteoclastos parecen ser las interleukinas-1, -3, -6 y -11 junto con TGF α . La interleukina-11 parece ser el principal factor para el desarrollo de los osteoclastos.¹²

Los osteoclastos presentan un ciclo vital largo, aunque no permanecen activos de forma continua. La respuesta frente a una demanda metabólica inusual para la movilización inusual para la movilización de calcio a partir del hueso no depende de la aparición de nuevos osteoclastos sino de la activación de los que permanecen en la fase de reposo. Cuando ya se ha solucionado la demanda de calcio, desaparece el borde plegado de muchos de los osteoclastos y éstas células retornan a la fase de reposo. Estas variaciones en la actividad de los osteoclastos están controladas por hormonas y citocinas. Los osteoclastos presentan receptores para calcitonina, una hormona que inhibe la reabsorción ósea.¹¹

CAPÍTULO 2. REGENERACIÓN Y REPARACIÓN

2.1 CICATRIZACIÓN

2.1.1 Concepto

Es un proceso natural que posee el cuerpo para regenerar los tejidos de la dermis y epidermis que han sufrido una herida. Cuando una persona posee una herida en el proceso de recuperación se llevan a cabo una serie de complejos fenómenos bioquímicos, generalmente ordenados, que se suceden para reparar el daño. Siendo éste un tejido neo-formado que viene a ocupar el lugar de esa herida. Las oleadas sucesivas de estirpes celulares especializadas eliminan en primer lugar el agente agresor y después construyen progresivamente un armazón para rellenar el defecto resultante.¹⁴

2.1.2 Clasificación de las heridas

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

2.1.3 Tipo de cierre de las heridas

- **Cicatrización de primera intención:** Llamada también unión primaria ocurre cuando el tejido es incidido (un corte aséptico) y es suturado con precisión y limpieza, la reparación ocurre sin complicaciones y requiere de la formación de solo una pequeña cantidad de tejido nuevo. En este tipo de cicatrización el cierre por aproximación de cada una de los planos es lo ideal.

Un ejemplo muy simple; es la cicatrización de una incisión quirúrgica limpia no infectada y con los bordes aproximados mediante suturas quirúrgicas. La incisión solo causa una interrupción focal de la continuidad de la membrana basal epitelial y la muerte de un número relativamente escaso de células epiteliales y de tejido conjuntivo. La fibrina procede de la sangre coagulada ocupa con rapidez el estrecho espacio de la incisión; la deshidratación de la superficie produce una costra que recubre y protege el lugar de la reparación.¹⁴

- **Cicatrización de segunda intención:** Es un proceso más complicado y prolongado y que es la cicatrización por segunda intención causado por lo general por infección, trauma excesivo con pérdida de tejido o aproximación imprecisa de los tejidos (espacio muerto cerrado). En este caso la herida puede ser dejada abierta y permitir la cicatrización desde los planos más inferiores hacia la superficie. El tejido de granulación contiene miofibroblastos que cierran la herida por contracción, el proceso de cicatrización es lenta y el cirujano puede requerir tratar el exceso de granulación que se destaca en los márgenes de la herida, retardando la epitelización, la mayor parte de las heridas y quemaduras infectadas cicatrizan en esta forma.¹⁴

- **Cicatrización de tercera intención:** También llamada como cierre primario retardado y esto ocurre cuando dos superficies de tejido de granulación están juntas. Esto es un método seguro para reparar las heridas contaminadas, así también las sucias y las heridas traumáticas infectadas con grave pérdida de tejido y alto riesgo de infección.

El cirujano generalmente trata las lesiones debridando los tejidos no viables y dejando la herida abierta, la cual gana gradualmente suficiente resistencia a la infección lo cual permite un cierre no complicado, este proceso está caracterizado por el desarrollo de capilares y tejidos de granulación, cuando se emprende el cierre, los bordes de la piel y el tejido subyacente debe ser

cuidadosamente y en forma eficaz aproximado, como si fuera por primera intención.

Es menos probable que se infecte la herida mientras está abierta, que la herida que ha sido cerrada en forma primaria. La herida cerrada tiene máxima susceptibilidad a la infección durante los primeros 4 días. La herida por injertos cutáneos es también un ejemplo de cicatrización por tercera intención.¹⁴

2.1.4 Mecanismos relacionados con la cicatrización de las heridas

Participan tres mecanismos biológicos muy distintos:

La epitelización es un proceso por el cual migran queratinocitos y a continuación se dividen para recubrir la pérdida de espesor parcial de la piel o mucosa.

La contracción es el mecanismo por el cual hay un cierre espontáneo de heridas cutáneas de espesor total o constricción de órganos tubulares, después de la lesión.

El depósito de matriz de tejido conjuntivo es el proceso por el cual se incorporan fibroblastos hacia el sitio de la lesión y producen una nueva matriz de tejido conjuntivo. La colágena transversal y su organización en el tejido conjuntivo que se forma en el proceso proporciona la fuerza e integridad a todos los tejidos.¹⁵

2.1.5 Fases de la cicatrización

Se dividen cuatro fenómenos específicos:

COAGULACIÓN: Una lesión causa hemorragia por vasos dañados. Casi de inmediato ocurre vasoconstricción por liberación de catecolaminas. Las células cebadas de los tejidos liberan otros diversos compuestos vasoactivos como bradicinina, serotonina e histamina, que inician el proceso de

diapédesis, el paso de células intravasculares hacia el espacio extravascular dentro del área lesionada.

Las plaquetas derivadas de la hemorragia forman un coágulo hemostático y liberan factores de coagulación para producir fibrina, que es hemostática y forma una malla para la migración adicional de células inflamatorias y fibroblastos. La fibrina se produce a partir de fibrinógeno, al que activa la trombina que deriva de su precursor protrombina en presencia de tromboplastina. Si se elimina la malla de fibrina, disminuye la fuerza final de la herida. Las plaquetas son las primeras células que producen varias citocinas esenciales que modulan la mayor parte de los fenómenos subsecuentes de la cicatrización de una herida.

INFLAMACIÓN: Esta fase se caracteriza por la migración secuencial de leucocitos hacia la herida. En el transcurso de 24 horas predominan en la lesión leucocitos polimorfonucleares seguidos por una preponderancia de macrófagos. Las células inflamatorias (citocinas) regulan la reparación de la matriz de tejido conjuntivo.

FIBROPLASTIA: Dentro de las 10 horas que siguen a la ocurrencia de la lesión, se sintetiza la proteína fibrosa colágena, enlaces cruzados y depósito de colágena y otras proteínas de la matriz que le confieren a la herida cicatrizada resistencia e integridad. Además, hay producción importante de sustancia fundamental dentro de la matriz y proliferación de vasos sanguíneos.

REMODELACIÓN: La herida es un proceso “regulado en aumento” hasta la “remodelación”, En este momento disminuyen de manera gradual las células de inflamación aguda y crónica, cesa la angiogenia y termina la fibroplastia. Se establece de manera gradual el equilibrio entre síntesis y degradación de colágena.¹⁵

2.1.6 Alteraciones de la cicatrización

- La nutrición influye de forma importante en la curación de las heridas. Los glucocorticoides dan lugar a efectos antiinflamatorios bien documentados que influyen en diversos componentes de la inflamación y la fibroplasia.
- Los factores mecánicos, como el incremento de la presión que da lugar a la ruptura de las heridas y que se denomina dehiscencia de la herida.
- Aporte sanguíneo insuficiente, secundario habitualmente a arterioesclerosis o a trastornos venosos que retrasan el drenaje venoso y alteran la curación.
- Cuerpos extraños como son las suturas y fragmentos metálicos de grapas innecesarias e incluso fragmentos de hueso. Constituyen impedimentos para la curación.

Se pueden producir aberraciones en el crecimiento incluso en casos, donde se iniciaron en forma de un proceso normal de curación de la herida.

- La acumulación de cantidades excesivas de colágeno pueden dar lugar a una cicatriz voluminosa y elevada que se denomina queloide.
- La formación de cantidades excesivas de tejido de granulación, que protuye por encima del nivel de la piel que lo rodea y, que de hecho impide la reepitelización, esta forma de cicatrización se le denomina tejido de granulación exuberante.¹⁶

3.1 REPARACIÓN MEDIANTE TEJIDO CONECTIVO

La consecuencia habitual de casi todo el daño físico es la proliferación de fibroblastos y yemas capilares, así como el depósito subsecuente de colágena para producir una cicatriz. La cicatrización con tejido conectivo en

un método eficaz de reparación pero, requiere pérdida de la función especializada del parénquima.

La reparación con tejido conectivo se considera tradicionalmente como unión primaria (p. ej., la que ocurre por aposición adecuada en los bordes de una herida quirúrgica mediante puntos de sutura) o una unión secundaria (p. ej., la que ocurre cuando la pérdida de tejido evita esta aposición).¹⁶

En cualquier caso la reparación el defecto hístico, grande o pequeño, comienza en las 24 horas siguientes a la lesión con la migración de fibroblastos y células endoteliales. Al cabo de 3 a 5 días, ya existe un tejido especializado denominado *tejido de granulación*, se deriva de su aspecto macroscópico rosado, blando y granular. Microscópicamente consiste en vasos sanguíneos pequeños de neoformación embebidos en sustancia fundamental laxa (edematosa) que contiene fibroblastos y células inflamatorias (angiogénesis).^{14,16}

En este tejido se acumula progresivamente una matriz de tejido conjuntivo que con el tiempo da lugar a fibrosis densa que puede remodelarse posteriormente.¹⁴

Por lo tanto este proceso presenta 4 componentes:

- Formación de nuevos vasos (angiogénesis)
- Migración y proliferación de fibroblastos
- Depósito de matriz extracelular (MEC)
- Maduración y organización del tejido fibroso (remodelación)¹⁴

3.1.1 Angiogénesis

Los vasos sanguíneos se forman mediante dos precursores: vasculogenia, consiste en la creación de la red vascular primitiva a partir de *angioblastos* y

angiogenia o *neovascularización*, en que los vasos preexistentes emiten yemas capilares para formar vasos nuevos.¹⁴

El desarrollo de un vaso capilar conlleva cuatro etapas generales:

- Degradación proteolítica de la membrana basal del vaso progenitor, lo que permite la formación de una yema capilar.
- Migración de las células endoteliales desde el capilar original hacia un estímulo angiígeno.
- Proliferación de células endoteliales por detrás del frente de células emigrantes.
- Maduración de las células endoteliales, con inhibición de su crecimiento y organización en tubos capilares; este paso comprende el reclutamiento y proliferación de *pericitos* (en los capilares) y de *células musculares lisas* (en los vasos de mayor calibre) para servir de sostén al tubo endotelial y proveer funciones accesorias.¹⁴

Estos vasos neoformados presentan uniones entre las células endoteliales que dejan pasar proteínas y hematíes hacia el espacio extravascular. Por tanto el tejido de granulación reciente suele ser edematoso.¹⁴

Existen varios factores que pueden inducir la angiogénesis, en especial el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG). Ambos factores pueden unirse a proteoglucanos y posiblemente, pueden ser liberados cuando dichas estructuras se dañan. De manera directa o indirecta inducen a las células endoteliales para secretar proteínas que descomponen la membrana basal, promueven la migración y proliferación de las células endoteliales, y dirigen su formación de tubos vasculares a partir de la población de células endoteliales de crecimiento.^{14,16} El bFGF puede actuar como mediador en todas las fases de la angiogénesis y es elaborado por macrófagos activados. El VEFG da lugar a angiogénesis y a incremento de la permeabilidad

vascular, es un candidato excelente para explicar la angiogénesis tumoral y el crecimiento de los vasos sanguíneos en el desarrollo normal, y también puede estar implicado en la inflamación crónica y en la curación de las heridas.¹⁶

3.1.2 Fibrosis

La *fibrosis* o *formación de cicatriz* se desarrolla sobre una malla de tejido de granulación de vasos nuevos y MEC laxa que surge inicialmente en el área de reparación. El proceso de fibrosis transcurre en dos pasos: 1) *migración y proliferación de fibroblastos hacia el lugar de la lesión* y 2) *depósito de MEC por estas células*. El reclutamiento y la estimulación de fibroblastos dependen de muchos de los factores de crecimiento, como el *factor de crecimiento derivado de las plaquetas* (PDGF), bFGF y TGF- β . Los factores de crecimiento proceden también de células inflamatorias.

A medida que progresa la curación, el número de fibroblastos proliferantes y de vasos nuevos disminuye, los fibroblastos adoptan progresivamente un fenotipo más sintético y se produce un mayor depósito de MEC. La síntesis de colágeno, es decisiva para el desarrollo de resistencia en el lugar de cicatrización de la herida. La síntesis de colágeno por los fibroblastos comienza pronto en el proceso de curación (días 3 a 5) y persiste durante varias semanas, dependiendo del tamaño de la herida. Por último la platilla de tejido de granulación evoluciona para formar una cicatriz compuesta de fibroblastos fusiformes principalmente inactivos, colágeno denso, fragmentos de tejido elástico y otros componentes.¹⁴

3.1.3 Remodelación de la cicatriz

El efecto neto de la síntesis frente a la degradación de la matriz extracelular permite el remodelado de la trama de tejidos conjuntivos, lo que constituye

una característica importante de los procesos de inflamación crónica y de reparación de heridas.¹⁶

Los colágenos (y otros componentes de la matriz extracelular) son descompuestos en una familia de metaloproteinasas que para su acción dependen de iones de zinc. Las metaloproteinasas incluyen colagenasa intersticial, que desdobra los colágenos similares tipos I, II y III; gelatinasas y estromelinasas, que catabolizan varios de los componentes de la matriz extracelular, incluyendo proteoglucanos, laminina, fibronectina y colágeno amorfo.

Varios tipos de células producen estas enzimas (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y algunas células epiteliales) y su síntesis y secreción está regulada por factores de crecimiento, citocinas y estímulos fagocíticos. Debido a su potencial para causar estragos en los tejidos, la actividad de las metaloproteinasas está estrictamente controlada.

En sitios de inflamación y cicatrización de heridas, la descomposición del colágeno ayuda al desbridamiento de los sitios lesionados y también a la remodelación del tejido conectivo necesario para reparar defectos.¹⁴

2.3 REPARACIÓN CONTRA REGENERACIÓN

La capacidad de regeneración está limitada a algunos tejidos:

Se entiende como **reparación** de un tejido la restauración de dicho tejido sin que éste 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, ésta es una transformación que en general ocurre espontáneamente y el resultado es la cicatrización.

Se entiende como **regeneración** cuando la restauración de dicho tejido (tejido nuevo) posee propiedades indistinguibles del tejido original.¹²

2.4 PRINCIPIOS BÁSICOS PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA

2.4.1 Proteínas Morfogenéticas (BMPs)

Su existencia se descubrió al observar que ciertos tejidos parecían tener una sustancia osteogénica que inducía la formación del hueso nuevo.

En el principio de inducción ósea se identificó un grupo de proteínas no colágenas en la matriz desmineralizada que eran las responsables de este fenómeno; se denominaron proteínas morfogenéticas BMPs (bone morphogenetics proteins).¹²

Muchos factores de crecimiento se han añadido a la super-familia de las BMPs basándose en la homología de su secuencia de aminoácidos, como es el caso de la familia de proteínas TGF- β (β 1 hasta β 5).¹²

Aunque el nombre BMPs describe una función concreta, morfogénesis, es un poco desconcertante, ya que las BMPs también tienen efecto en la proliferación celular, apoptosis (muerte celular) y diferenciación.¹²

El número de BMPs/GFs conocidos hasta ahora es de unos 20. Las BMPs, también llamadas proteínas osteogénica-1 (OP-1), inducen la formación de hueso y de cartílago y aparentemente intervienen en la diferenciación de las células madre pluripotenciales.¹²

2.4.2 Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento (GFs, growth factors), se definen como un tipo de mediadores que regulan acontecimientos claves en la reparación de tejido; estos acontecimientos son proliferación celular, quimiotaxis (migración

celular dirigida), diferenciación celular y síntesis de matriz extracelular.¹² Actúan en la regulación de la fibrosis, la cicatrización de las heridas crónicas e injertos cutáneos, la vascularización, el aumento de la fuerza de huesos y tendones, después de una reparación.¹⁵

Estudios previos en lesiones agudas han mostrado como los factores de crecimiento promueven la regeneración e influyen en parámetros tales como la re-epitelialización, angiogénesis y la síntesis de matriz extracelular. Muchas de éstas proteínas las sintetizan las células y se almacenan en la matriz ósea en forma insoluble y se solubilizan cuando son activas.¹²

Pueden ser :

Endócrinos: cuando una célula los secreta circulan a continuación en el torrente sanguíneo para llegar a una célula blanco distante.

Parácrinos: los produce la célula y afectan una célula blanco vecina.

Autócrinos: los secreta una célula y a continuación actúan en receptores de la misma célula.

Intracrinos: se producen en una célula y permanecen activos en la misma célula.

CITOCINA	SIMBOLO	ORIGEN	FUNCIONES
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGF	Plaquetas, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células del músculo liso	Quimiotácticos para PMN, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y células del músculo liso; estimula la producción de MMP, fibronectina y HA; estimula la angiogénesis y contracción de la herida; remodelación; inhibe la agregación de plaquetas; regula la expresión de integrina.
Factor β	TGF- β	Plaquetas, linfocitos T,	Quimiotáctico para PMN, macrófagos, linfocitos,

transformador de crecimiento		macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células del músculo liso, fibroblastos	fibroblastos y células del músculo liso; estimula la síntesis de TIMP, migración de queratinocitos, angiogénesis y fibroplasia; inhibe la producción de MMP y la proliferación de queratinocitos; síntesis de matriz extracelular; remodelación; regula la expresión de integrina y otras citocinas, induce la producción de TGF- β .
Factor de crecimiento epidérmico	EGF	Plaquetas, macrófagos; Riñones, glándula submandibular, glándula lacrimal, glándula de Brunner megacariocitos, saliva, orina, leche, plasma y lágrimas.	Mitógeno para queratinocitos y fibroblastos; síntesis de fibronectina; estimula la migración de queratinocitos y formación del tejido de granulación.
Factor α transformador de crecimiento	TGF- α	Macrófagos, linfocitos T, queratinocitos, células epidérmicas 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-I de crecimiento similar de insulina	IGF-I	Hígado, macrófagos, fibroblastos, osteoblastos y otros.	Estimula la síntesis de proteoglicanos sulfatados, colágena tipo I, migración de queratinocitos y proliferación de fibroblastos; efectos endócrinos 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, angiogénesis.
Factor de necrosis tumoral	TNF	Macrófagos, células cebadas, linfocitos T y neutrófilos.	Activa macrófagos, mitógeno para fibroblastos, estimula angiogénesis; regula otras citocinas.
Interleukina-1	IL-1	Neutrófilos	Quimiotácticos para fibroblastos; estimulan la síntesis de colágeno y colagenasa.

PMN= leucocitos polimorfonucleares; MMP= metaloproteinasas de matriz; HA=ácido hialurónico; TIMP= inhibidor tisular de la metaloproteinasas.

SHWARTZ S. Principios de Cirugía. 2000. pp 295

2.4.3 Fibrina Adhesiva

La cola 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, sobre todo aquellos órganos en los que resulta muy difícil controlar el sangrado, como por ejemplo en hígado, riñones y cerebro; y en tejidos por estar infectados, quemados o ser soporte de injertos.^{12,18,19}

Su utilización fue iniciada por Matras en los años 80 y su uso se ha extendido ampliamente a la década de los 90. Este autor describió al adhesivo de fibrina como una sustancia con propiedades selladoras, hemostáticas, que promovía la reparación del tejido y el cierre de la herida. En EEUU se

prohibió su utilización por riesgos potenciales de infección por transmisión vírica, hepatitis C y SIDA entre otros. La razón es que el fibrinógeno que contienen estos productos proviene de pools de plasma humano o bien de un único donante, pero se trata siempre de fibrinógeno homólogo.¹²

Debido a las grandes ventajas que presenta la utilización de esta sustancia, es el agente hemostático perfecto, sella en minutos, no es tóxico, se reabsorbe y además promueve el crecimiento y la reparación del tejido donde se aplica, actualmente la obtención de fibrinógeno es autóloga.¹²

El método de obtención del fibrinógeno puede ser mediante crioprecipitación, se obtienen concentraciones de fibrinógeno de 30-60 mg/mL, que además contiene los factores de coagulación VIII y XIII.¹²

El mecanismo de formación de cola de fibrina mimetiza la última etapa de la coagulación, en la cual el fibrinógeno se convierte en fibrina por acción de la trombina. El mecanismo es el siguiente: la trombina en presencia de calcio rompe los fibrinopéptidos A y B de la molécula de fibrinógeno originando así los monómeros de fibrina; además la trombina activa el factor XIII que favorece el entrecruzamiento de éstos monómeros formando el coágulo. La trombina tiene una acción proteolítica, sobre el fibrinógeno, éste era soluble pero al romperse y convertirse en fibrina se vuelve insoluble y forma esa sustancia viscosa que constituye el adhesivo o cola de fibrina. El tiempo de formación de ésta cola puede ser inferior a 5 segundos cuando se emplean concentraciones elevadas de trombina y se puede retardar unos varios minutos disminuyendo ésta concentración. La trombina que se utiliza en éste preparado es de origen bovino, a pesar de que algunos autores señalen la formación de anticuerpos antitrombina o la transmisión de encefalopatía bovina espongiiforme; actualmente se está utilizando trombina bovina.^{12,17}

2.4.4 Mecanismos de regeneración ósea

Existen tres mecanismos relacionados con el éxito en la regeneración ósea, estos mecanismos son: osteogénesis, osteoinducción y osteoconducción. Tras una lesión, incluidas la extracción de un diente o la inserción de un implante, el hueso puede reconstruirse por medio de procesos fisiológicos de remodelación o cicatrización. Todos los materiales que se utilizan en los injertos poseen al menos uno de éstos tres mecanismos de acción.¹²

2.4.4.1 Osteogénesis

Es el proceso de formación y desarrollo de hueso nuevo. Hace referencia a los materiales que pueden formar hueso, incluso sin la presencia de células mesenquimatosas indiferenciadas locales. Los materiales de injerto osteógenos están formados por células óseas vivas, que producen grandes cantidades de factores de crecimiento para el hueso. Un material osteogénico se deriva o bien está formado por tejido implicado en el crecimiento y reparación, ejemplo el hueso autólogo. Las zonas donantes más utilizadas son los de cresta iliaca o injertos óseos locales de la tuberosidad maxilar, la rama ascendente o la sínfisis mentoniana.^{12,20}

Las células osteogénicas pueden promover el crecimiento óseo, incluso en otros tejidos.¹²

2.4.4.2 Osteoinducción

Es el proceso de la estimulación de la osteogénesis.¹² Un material osteoinductivo es capaz de inducir la transformación de células indiferenciadas en osteoblastos o condroblastos en una zona en la que no cabe esperar dicho comportamiento. Los materiales más utilizados en implantología son los aloinjertos óseos. Un aloinjerto óseo es un tejido uro procedente de un individuo de la misma especie que el receptor, pero de diferente genotipo. Se obtienen a partir de cadáveres y se procesan y almacenan en diferentes formas y tamaños en bancos de hueso para ser

aplicados en el futuro. Existen tres tipos de aloinjertos: congelados, deshidratados por congelación y desmineralización.²⁰

Los materiales osteoinductivos 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.¹²

Ejemplo de materiales osteoinductivos:

- Hueso autólogo, en la fase de reabsorción libera proteínas morfogenéticas (BMPs).
- P.R.G.F.: libera GFs que estimulan la quimiotaxis, la diferenciación y proliferación celular.
- Proteínas morfogenéticas (BMPs).¹²

2.4.4.3 Osteoconducción

La osteoconducción caracteriza el crecimiento óseo por aposición, a partir del hueso ya existente y por encima del mismo. Proporciona la estructura o matriz física apropiada para la deposición de hueso nuevo. El proceso de reparación ósea se produce a partir de células osteoprogenitoras del propio huésped. 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.^{12,20}

La cicatrización ósea alrededor de un implante osteointegrado es un proceso osteoconductor y sigue las fases típicas de remodelación a nivel de la interfase hueso-implante. Los materiales osteoconductivos son biocompatibles. Se pueden desarrollar tejido óseo o tejido blando por aposición sobre estos materiales sin que se produzcan signos de reacción tóxica. Los materiales osteoconductivos más utilizados en implantología son productos aloplásticos. Existen dos categorías de materiales

osteoconductivos: no reabsorbibles y reabsorbibles. Si se colocan bajo la piel o rodeados de tejido fibroso, estos materiales no forman hueso. Permanecen relativamente estables, o son reabsorbidos.²⁰

Dentro de los materiales osteoconductivos tenemos:

- Hueso autólogo, además de ser osteogénico y osteoinductor es también osteoconductor.
- Fibrina autóloga (P.R.G.F.)
- Hidroxiapatita reabsorbible (Bio-Oss)
- Sulfato de calcio (Bone-Mousse, Tipo I)
- Fosfato tricálcico (Bone-Mousse, Tipo II)
- Fibrina liofilizada (Tisucol)
- Hueso desmineralizado (DFDBA)
- Cristales cerámicos bioactivos¹²

CAPÍTULO 3 PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO P.R.G.F.

Los investigadores han identificado sustancias biológicamente activas, que promueven la reparación de un tejido afectado. Estos agentes han sido denominados factores del crecimiento.²¹

Siendo éstos factores, una concentración de siete proteínas fundamentales que son activamente secretados por las plaquetas para iniciar la curación completa de la herida.²⁶

Estos factores de crecimiento comparten una serie de características que son comunes:

- Son glucoproteínas que afectan el comportamiento celular uniéndose a receptores de membrana plasmática de alta afinidad.
- Actúan en su mayoría en forma localizada y pueden ser clasificados como factores parácrinos cuando son producidos por una célula para estimular a otra, autócrinos cuando son producidos por una célula para ser autoestimulada y endocrinos cuando tienen acción sistémica.
- Los factores de crecimiento, afectan a varios eventos celulares, además de tener actividades mitogénicas, de diferenciación y de migración celular.
- El efecto de los factores de crecimiento en el proceso regenerativo, probablemente sea una acción combinada, con otros factores de crecimiento.²²

Los factores de crecimiento están en las plaquetas, de esas plaquetas se liberan los factores de crecimiento que están dentro del citoplasma, dentro de la misma célula y son los encargados de producir la formación de hueso en ese lugar.²³

Las plaquetas o trombocitos son los encargados de formar factores de crecimiento en las etapas iniciales de la cicatrización de una herida. En una

etapa posterior, los macrófagos segregan citoquinas, que completan el proceso. Diversas investigaciones demuestran que un aumento en la disponibilidad de los factores de crecimiento reduce los tiempos de cicatrización mejorando los resultados.^{9,24} Acorta los tiempos de epitelización de los colgajos disminuye las posibilidades de infección y minimiza las molestias del paciente.²⁵

Los factores de crecimiento plasmático son unas proteínas que desempeñan un papel fundamental en la migración, diferenciación y proliferación celular. Estos factores de crecimiento incluyen los tres isómeros de los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\beta\beta$ y PDGF $\alpha\beta$), dos de los numerosos factores de crecimiento transformadores β (TGF- β 1 y TGF- β 2), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento epitelial (EGF). También contiene tres proteínas de la sangre conocidas por actuar como moléculas de adhesión celular para osteoconducción y como matriz para hueso, tejido conectivo y migración epitelial. Estas moléculas de adhesión celular son la propia fibrina, fibronectina y vitronectina.²⁶

El plasma rico en plaquetas funciona mediante desgranulación de los gránulos α de las plaquetas, los cuales contienen los factores de crecimiento sintetizados y preempaquetados. La secreción activa de estos factores de crecimiento se inicia por el proceso de coagulación sanguínea dentro de los 10 minutos después de esta. Más del 95% de los factores de crecimiento presintetizados se secretan en una hora. El plasma rico en plaquetas se debe realizar en un estado anticoagulante y debe utilizarse sobre el injerto, colgajo o la herida dentro de los primeros 10 minutos de iniciado el coágulo.²⁶

Como el proceso de coagulación activa a las plaquetas, los factores de crecimiento son secretados de la célula a través de la membrana celular. En este proceso, los gránulos α se fusionan 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 de estas proteínas.²⁶

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 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 este conocimiento es que los factores de crecimiento del plasma rico en plaquetas 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.²⁶

3.1 PLASMA RICO EN PLAQUETAS (P.R.P)

El plasma rico en plaquetas (PRP) es una concentración autóloga de plaquetas humanas en un pequeño volumen de plasma.²⁶ El desarrollo del PRP se obtiene vía centrifugación, sin embargo, este proceso debe 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 puedan secretar activamente sus factores de crecimiento.²⁶

3.1.1 Técnica de obtención

El PRP se obtenía por la separación de acuerdo al gradiente de densidad celular, solía ser en un laboratorio simultáneamente con la recolección del injerto óseo. Este separado celular extraía de 400 a 450 ml de sangre total autóloga a través de un catéter venoso central colocado durante la cirugía. Con una velocidad de centrifugación de 5600 RPM, la sangre en total se

separaba en un rango de 50 ml/min. A esta extracción de sangre se le adicionaba un separador de citrato fosfato dextrosa (CPD) en una proporción de 1 ml de CPD por 5 ml de sangre como anticoagulante. La sangre después del centrifugado contiene 3 componentes básicos; células rojas, plasma rico en plaquetas (PRP) (algunas veces referido como una capa amarillenta), y plasma pobre en plaquetas (PPP). Debido a esta diferencia de densidades, las células rojas se encontraban en la capa del nivel más bajo, la capa del plasma rico en plaquetas en medio y la capa del plasma pobre en plaquetas en la capa más superficial. El separador celular incrementaba la separación de cada capa, de la menor a la de mayor densidad; por lo tanto, se separaba primero el PPP (cerca de 200 ml) y luego el PRP (70 ml) dejando al final 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 eficacia.^{4,27}

Las células rojas y el PPP se regresaba al paciente de sus propias bolsas de recolección a través del mismo catéter venoso central o un exceso venoso periférico.^{4,27}

Este procedimiento tomaba de 20 a 30 minutos aproximadamente, independientemente del procedimiento de preparación del hueso o del tejido receptor.^{4,27}

Para aplicación del PRP requería iniciar el proceso de coagulación con una mezcla de 10 ml de cloruro de calcio al 10% y 10 000 unidades de trombina bovina (Gentrac). El protocolo para la aplicación del PRP requería del uso de una jeringa individual de 10 ml para cada mezcla. En cada mezcla se extraía, en orden, 6 ml de PRP, 1 ml de cloruro de calcio mezclado con trombina y 1 ml de aire para poder mezclar el contenido. La jeringa se agitaba de 6 a 7

segundos para iniciar la coagulación. El PRP convertido en gel se agregaba al injerto, utilizando la cantidad de mezclas necesarias. Si se requerían muchas mezclas se debía utilizar una nueva jeringa para cada una. Una vez colocado el PRP sobre la zona afectada se iniciaba la formación de la red de fibrina y el cirujano podía moldear el injerto, así, se pensaba que ésta favorecía la osteoconducción de la regeneración ósea.

El seguimiento del tratamiento se realizaba mediante la toma de radiografías en el segundo, cuarto y sexto mes para comprobar radiográfica e histomorfométricamente la regeneración ósea.^{4,27}

Este procedimiento tenía muchas desventajas. El equipo necesario era caro y generalmente estaba disponible únicamente en un laboratorio o en un banco de sangre, haciendo el uso de PRP extremadamente difícil en un consultorio. Además el uso de trombina bovina se asociaba con el desarrollo de anticuerpos para factores de coagulación V, XI y trombina, resultando en un riesgo elevado de coagulopatía.^{26,28}

3.2 PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO

3.2.1 Coagulo blanco de P.R.G.F.

Funciona como vehículo natural de los factores de crecimiento y presenta muchas ventajas sobre otros diseños más sofisticados.¹²

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 capta 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, ésta es la razón por la que las plaquetas contienen proteínas plasmáticas.¹²

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 ésta aumenta la síntesis de proteínas. Se ha observado la presencia de otras citocinas con un papel en la regeneración ósea.¹²

Con técnicas de microscopía se ha estudiado la cinética de la agregación plaquetaria en el PRGF activado con cloruro cálcico. Se ha observado que cuando se activa el PRGF las plaquetas cambian su forma y se van agregando.; y se desplazan dentro del coágulo hasta agruparse por completo a los 30 minutos. Se observan cambios no sólo en la forma de las plaquetas sino también en su contenido. A los 3 minutos las plaquetas se aprecian aisladas, esparcidas por el coágulo, pero se ve la formación de pseudópodos y la centralización de los gránulos. El intervalo de tiempo entre los 3 y 10 minutos es crítico, ya que es en este periodo en que las plaquetas continúan su activación y se agregan. A los 30 minutos la morfología del coágulo es completamente diferente. Las plaquetas se han desplazado por el interior del coágulo agregándose y permaneciendo de esta manera fuertemente unidas. Se han liberado el contenido de todos los gránulos y las plaquetas se observan vacías. También se pueden observar fibras gruesas de fibrina. Al cabo de 1 hora, la estructura y morfología del coágulo es muy similar y su estructura permanece estable. A la hora y media, las plaquetas se encuentran vacías e incluso, se pueden observar la rotura de muchas de ellas.¹²

3.2.2 Técnica de obtención de P.R.G.F.

3.2.2.1 Extracción y manejo de muestras sanguíneas

Se realiza la extracción de la sangre al paciente unos minutos antes de comenzar la cirugía.¹² La selección de las venas puede ser un factor decisivo para el éxito de la infusión, y la preservación de las venas para terapéutica futura. Los factores principales a considerar son:

- La localización adecuada
- La condición de la vena
- El propósito de la infusión
- Duración de la terapéutica¹²

La cantidad dependerá del defecto a tratar. Para la extracción de una pieza dentaria entre 10 y 20 cc. Será suficiente; para una elevación de seno 30 cc.

Se utilizan los tubos estériles con citrato sódico al 3.8% como anticoagulante. Se centrifuga el plasma con un equipo digital que nos garantiza que los parámetros tiempo y velocidad son los adecuados.¹²

El tiempo de 7 a 8 minutos, a una velocidad de centrifugación de 280 G a temperatura ambiente. El plasma se separa en fracciones mediante pipeteado muy meticuloso para no crear turbulencias en las fracciones obtenidas.¹²

Los primeros 500 µl (0.5 cc) (fracción 1) es un plasma pobre en plaquetas y por lo tanto pobre en factores de crecimiento.

Los siguientes 500 µl (0.5 cc) (fracción 2) corresponderán a un plasma con número de plaquetas similar al que tiene la sangre periférica.

La fracción de plasma rica en plaquetas y rico en factores de crecimiento (PRGF) son los 500 μ l (0.5 cc) (fracción 3) inmediatamente después de la serie roja. (Fig. 2).



FIG. 2 DISTRIBUCIÓN DE LAS FRACCIONES DE P.R.G.F.

ANITUA, E. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (P.R.G.F.)

El volumen del plasma que se obtiene tras la centrifugación varía ligeramente de unos individuos a otros. Debemos saber que siempre contaremos con la serie roja hacia arriba y por lo tanto, si obtenemos más plasma éste será pobre en factores de crecimiento y su volumen puede variar entre 1 y 2 centímetros cúbicos.

Si después de centrifugar observamos un tubo en el que el plasma está turbio con hematíes, este tubo lo desecharemos, ya que esta pequeña hemólisis se debe a un defecto a la hora de extraer la sangre. Hemos provocado una lesión algo mayor de lo habitual en el vaso, se ha liberado una mayor cantidad de tromboplastina tisular y esto provoca que dentro del tubo se produzca la coloración rojiza del plasma y alteraciones en la formación del coágulo e incluso microcoágulos.¹²

3.2.2.2 Pipeteado de las muestras

Con una pipeta de 500 μ l (0.5 cc) aspiraremos la fracción superior (fracción 1) y lo trasladaremos a un tubo de cristal estéril, previamente etiquetado.

Repetiremos lo mismo con el tubo 2, esta será la fracción de plasma más pobre en factores de crecimiento.

De nuevo con la pipeta de 500 µl (0.5 cc) aspiraremos la fracción 2 en ambos tubos y lo traspasamos a otro tubo de cristal estéril. Esta fracción de plasma contiene un número de plaquetas por unidad de volumen similar a las contenidas en la sangre periférica, la denominamos plasma con factores de crecimiento.

La tercera fracción del plasma es la más importante por su alto contenido en plaquetas. Realizamos un pipeteo más cuidadoso, utilizando para ello una pipeta de 100 µl (0.1 cc) con el fin de evitar turbulencias y no aspirar hematíes. Repetiremos el pipeteado 5 veces y lo llevaremos a un tercer tubo de cristal estéril, será el plasma más rico (P.R.G.F.) (fracción 3). Los 0.2 cc de plasma que están más próximos a los hematíes son los que tienen el contenido más alto en plaquetas y por lo tanto en factores de crecimiento.

Se conserva a temperatura ambiente durante 6 horas o 24 horas en movimiento, mientras que por congelación, nos dura más tiempo.

3.2.2.3 Activación y agregación de las plaquetas

Una vez que tenemos la fracción de plasma que vamos a utilizar, realizaremos la activación del coágulo utilizando cloruro de calcio al 10% para proporcionar el calcio que neutralizó el citrato de sodio. Se forma un tapón gelatinoso y muy consistente, fácil de manipular. Cuando se activa comienza la transformación de las plaquetas liberando los factores de crecimiento, por eso se debe hacer unos 10 minutos antes de su utilización, pudiéndose acortar los plazos con un baño térmico a 37°C.¹²

Obtenemos un gel consistente amarillo-rosado PRP (plasma rico en plaquetas) y más transparente PPP (plasma pobre en plaquetas).¹²

Se puede mezclar con sustitutos autólogos o sintéticos, permitiendo un fácil manejo de las partículas que quedan incluidas en el gel.¹²

3.3 MODIFICACIONES ACTUALES DE LA TÉCNICA

Técnica actual:

- Se extraen entre 10 y 50 cc de sangre del paciente, obteniendo un volumen proporcional al caso quirúrgico, siendo suficiente 50 cc para los senos maxilares.
- Una vez extraída la sangre se coloca en un recipiente estéril de plástico o vidrio siliconado, junto a una solución de citrato de sodio como anticoagulante.
- Se centrifuga durante 7/8 minutos obteniendo tres capas de sedimentación.
- Se pipetea la capa superior amarilla transparente, obteniéndose el Plasma Pobre en Plaquetas. (PPP).
- Se pipetea la parte media y un poco de la roja porque ahí están las plaquetas más jóvenes, y se obtienen Plasma Rico en Plaquetas (PRP).
- La inferior, donde están los glóbulos rojos, se descarta.
- Se conserva a temperatura ambiente durante 6 horas o 24 horas en movimiento, mientras que por congelación, mucho tiempo.
- Activación: Se realiza con cloruro de calcio al 10% para proporcionar el calcio que neutraliza el citrato de sodio. Se formando un tapón gelatinoso y muy consistente, fácil de manipular. Cuando se activa comienza la transformación de las plaquetas liberando los factores de crecimiento por eso se debe hacer unos 10 minutos antes de su utilización, pudiéndose acortar los plazos con un baño térmico a 37 grados centígrados.

- 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 incluídas en el gel.²¹

3.4 VENTAJAS

El PRGF posibilita la actuación conjunta de múltiples factores de crecimiento al mismo tiempo.

- Es un producto autólogo lo que evita el riesgo de transmisión de enfermedades.
- Incrementa la vascularización de tejidos a través de la promoción de angiogénesis.
- Proporciona un inmediato agente hemostático biocompatible, efectivo y seguro.
- Es reabsorbido por el cuerpo en días iniciando una regeneración local.
- Es quimiotáctico para múltiples linajes de células.
- Compacta injertos o bio-materiales, facilitando la manipulación y las reconstrucciones estructurales.
- Se reabsorbe y se sustituye a la vez iniciando el proceso de regeneración tisular.
- Crea un bio-sellado hemostático y linfático, eliminando el drenaje post-operatorio y reduciendo el edema.
- Acelera la regeneración de tejido blando e inicia la cascada de la osteogénesis en un implante de hueso.
- Acelera los proceso de reparación de tejidos.
- Promueve la epitelización.
- El coagulo favorece la adhesión a los tejidos impidiendo su remoción.
- Bajo costo.

CAPÍTULO 4 PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO (P.R.G.F.) EN ZONAS POST-EXTRACCIÓN Y OTRAS APLICACIONES EN ODONTOLOGÍA

El primer campo en que se ha puesto en práctica esta técnica ha sido en la cirugía oral.^{7,12}

4.1 PREPARACIÓN DE ÁREAS FUTURAS EN ZONAS POST-EXTRACCIÓN

4.1.1 Procesos biológicos en una zona post-extracción

Mecanismo de acción de la regeneración ósea cuando se realiza la extracción de una pieza dentaria.

En el supuesto de que todas las paredes de estés conservadas y que se hubiera realizado un colgajo de desplazamiento para obtener un cierre de primera intención, el alveolo se rellenará de sangre, formando un coágulo de fibrina. En el supuesto de haberlo rellenado 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 proteico de los gránulos α ; entre otras muchas proteínas están los factores de crecimiento. Algunas de estas proteínas tienen propiedades quimiotácticas atrayendo células al lugar de la herida.

Algunos de estos factores más comunes son:

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

- IGF-I (factor de crecimiento insulínico)¹²

El coágulo de fibrina se encontrará en una situación de hipoxia respecto al lecho receptor bien oxigenado. El pH será ácido (4-6) respecto al lecho receptor 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 célula pluripotenciales, de células osteocomponentes, la mitogénesis de las células osteoprogenitoras y de la mitogénesis de los fibroblastos.¹² (Fig. 3)

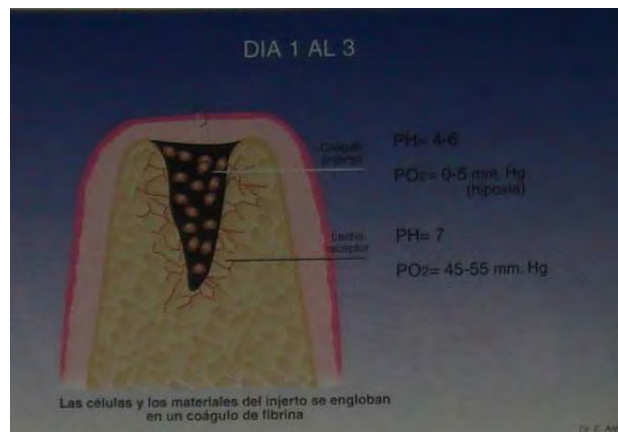


FIG. 3 ANITUA, E. Un enfoque en la regeneración ósea. Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.) p43

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 se encuentra el coágulo de fibrina en contraposición 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-I, 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 todo el coágulo de fibrina. Durante este proceso continúa la diferencia del 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 FGF y es más rápida que la mitogénesis de las células osteocompetentes. Se inicia una carrera para conseguir rellenar espacios. Si las condiciones son óptimas el defecto se rellenará de células osteocompetentes 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 del tejido óseo. Por lo tanto, no habremos conseguido la “regeneración total” sino una reparación parcial (tejido cicatrizal).¹² (Fig. 4)

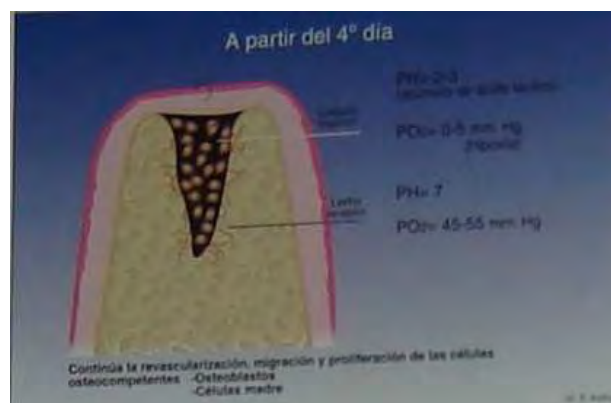


FIG. 4 ANITUA, E. Un enfoque en la regeneración ósea. Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.) p44

A partir del día 10 y hasta el final de la segunda semana podremos 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 y 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.¹² (Fig. 5)



FIG. 5 ANITUA, E. Un enfoque en la regeneración ósea. Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.) p44

Entre la tercera y cuarta semana finaliza la formación de hueso tipo I (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 Tipo I. 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 Tipo II.¹²

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 esté totalmente “regenerado” dependerá de muchos factores como la edad, el tamaño del defecto, el lecho donante y la técnica quirúrgica empleada.¹² (Fig. 6)



FIG. 6 ANITUA, E. Un enfoque en la regeneración ósea. Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.) p45

Es muy importante tener muy presente cuales son las complicaciones que pueden surgir o en qué circunstancias se podría alterar la respuesta del organismo.

- Infección: Si el lecho o el injerto se infectan o si se produce un secuestro, se inactivarán las células osteocompetentes y se inhibe la angiogénesis.
- Pérdida del coágulo:
 - Por aspiración del propio paciente, succionando la zona del defecto.
 - Por aplastamiento, no permitiendo la revascularización en todo el espacio que pretendíamos.
 - 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 en los fumadores encontramos una peor epitelización.¹²

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

- La salubridad del lecho, para lo que necesitaremos, para lo que necesitaremos:
 - Cobertura antibiótica.
 - Legrado meticuloso del tejido infectado del lecho receptor.
 - Controlar el 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 lámina cribiforme.¹²

4.1.2 Preparación de áreas futuras. Zonas post-extracción.

Una de las aplicaciones de las que cualquier dentista general puede comenzar a beneficiarse es la extracción simple. La regeneración ósea será más rápida y completa. Vamos a utilizar el plasma con dos consistencias diferentes: dentro del alvéolo pondremos un coágulo de P.R.G.F. y para contener este coágulo a modo de tapón, con el fin de evitar la realización de un colgajo de desplazamiento, podremos poner un tapón de fibrina. La obtención de fibrina se realizará, provocando la retracción del coágulo de P.R.G.F., o si no tenemos suficiente plasma la podemos obtener de una fracción menos concentrada (P.P.G.F.). La retracción del coágulo se va a producir a 37° en 10-15 minutos y si no, físicamente, con unas pinzas, podemos comprimir el coágulo y provocar su retracción.¹²

Los beneficios los vamos a percibir rápidamente, la extracción va a epitelizar más rápido, vamos a obtener regeneración ósea de forma más completa en menor tiempo, las posibilidades de infección o de una alveolitis seca van a

desaparecer. Esta técnica está especialmente recomendada en fumadores o diabéticos que son pacientes que epitelizan peor y mucho más propensos a padecer alveolitis. Siempre que tengamos sospecha u observemos supuración o veamos lesiones periapicales en la radiografía, daremos una cobertura antibiótica. Los pacientes nos suelen indicar en el post-operatorio ha sido muy bueno.¹²

4.2 TRATAMIENTOS DE CANINOS INCLUIDOS Y TERCEROS MOLARES

Otra de las aplicaciones del P.R.G.F. es en situaciones complejas, como puede ser la extracción de piezas incluídas. La cavidad la rellenaremos con un gran coágulo de P.R.G.F. o con dos o tres coágulos hasta completar todo el defecto. En algunos casos podemos cubrir el alvéolo y el relleno de P.R.G.F. con fibrina autóloga a modo de membrana, para retener el coágulo.¹²

4.3 APICECTOMÍAS. TRATAMIENTOS DE DEFECTOR ÓSEOS PERIAPICALES

El tratamiento de los defectos óseos por quistes periapicales es otra de las indicaciones del P.R.G.F. Lo mezclaremos con un biomaterial o con hueso autólogo, en el caso de que la ventana sea muy grande y haya riesgo de colapso. Si la ventana es pequeña sólo pondremos P.R.G.F.¹²

4.4 REGENERACIÓN ALREDEDOR DE IMPLANTES

La regeneración alrededor de implantes y la reparación de áreas futuras fue una de las motivaciones por las que nos iniciamos en la técnica del P.R.G.F. El poder estabilizar nuestros injertos y estimular la quimiotaxis, la diferenciación y proliferación de las células osteogénicas, era nuestro gran reto en la implantología.

Durante estos últimos cuatro años, hemos conseguido regeneración ósea alrededor de implantes con una gran predictibilidad. Hemos utilizado membranas con éxito y en otros casos también hemos podido obtener regeneración sin ellas, pero siempre que hemos utilizado membranas (sin complicaciones), la cantidad de hueso regenerado ha sido mayor. El riesgo de exposición de las membranas, sobre todo si son reabsorbibles, utilizando P.R.G.F. es mucho menor.¹²

4.5 INJERTOS EN BLOQUE

Los injertos en bloque son una técnica de obligada utilización en algunos casos de grandes reabsorciones. En casos de reabsorciones extremas en el maxilar en el maxilar superior, utilizaremos bloques de cadera realizando un Lefort y un adelantamiento y descenso del maxilar. Es una de las pocas situaciones donde nos resulta interesante ir a tomar hueso de la cadera.

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

Del mentón podemos obtener dos bloques de gran tamaño y un grosor de 5-6 mm. Su obtención es laboriosa, resulta una zona a menudo muy sangrante y con un post-operatorio molesto para el paciente. Se suele utilizar en casos de grandes reabsorciones en el maxilar post-traumatismo o por amplias reabsorciones por edentulismo prolongado. La rama horizontal es una zona de referencia para pequeños bloques.

El P.R.G.F. se utiliza en todos los casos de injertos en bloque con una doble finalidad: rellenar con un biomaterial (o sin él) la zona donante para estimular la regeneración y para cubrir y ayudar a remodelar el bloque que se vaya a colocar. De esta forma todos los bordes a las zonas limítrofes del bloque se compactan con P.R.G.F. y hueso particulado para evitar escalones.¹²

4.6 ELEVACIÓN DE SENO MAXILAR

Las diferentes técnicas de injertos sub-antrales han puesto un gran avance en el tratamiento del maxilar superior atrófico. La utilización de P.R.G.F. para compactar los injertos particulados es sin duda un gran avance, va a simplificar la técnica y a permitir compactar los injertos de forma más rápida y predecible.

Se están utilizando éstas técnicas de forma rutinaria con P.R.G.F., tanto si se realiza la apertura de una ventana o corticotomía lateral, como si realizamos una elevación atraumática con osteotomos (Técnica de Summers modificada).¹²

4.7 EXPANSIÓN DE CRESTA

La expansión de la cresta con osteotomos o la disyunción de cresta con cinceles y osteotomos son unas técnicas que han dado muchas satisfacciones durante estos últimos seis años. Fue precisamente la utilización de ésta técnica la que aminó a utilizar fibrina autóloga para compactar los injertos que utilizábamos para cubrir las exposiciones de los implantes y las microfracturas provocadas. Hoy en día la utilización de osteotomos en el maxilar superior se ha convertido en una técnica rutinaria y estamos seguros de que la utilización de plasma para compactar los injertos se convertirá en una técnica imprescindible para todo cirujano implantólogo.¹²

4.8 TRATAMIENTO DE DEFECTOS PERIODONTALES

El obtener regeneración ósea alrededor del implante resulta relativamente sencillo, los defectos periodontales tienen características histológicas diferentes. Por un lado la superficie de la raíz no es osteoconductiva y hay que regenerar no sólo tejido óseo sino también el ligamento periodontal, además el injerto va a estar más expuesto a una posible contaminación. Sin

embargo se han obtenido buenos resultados en los casos tratados con estos defectos.¹²

Promueve una mejor osteointegración cuando se utiliza en 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.²⁶

CAPÍTULO 5 PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 23 años de edad, que se presenta a consulta rutinaria, la cual no refiere antecedentes personales patológicos de importancia, de igual manera niega heredofamiliares. (Fig.7).



FIG. 7 FUENTE PROPIA

En la exploración intraoral, tejidos blandos sin datos que comentar.

Presenta dentición secundaria incompleta con malposición dentaria. No presentando el incisivo central superior izquierdo en la arcada.

Diagnóstico radiográfico:

- Para complementar el diagnóstico, se solicitó una ortopantomografía de rutina, en la cual observamos diente supernumerario en la línea media (mesiodens), incisivo central superior izquierdo impactado y la presencia de tres terceros molares retenidos. (Fig. 8).
- Radiografía oclusal, para identificar la posición y localización del incisivo central retenido y del diente supernumerario. (Fig. 9).

- Radiografía periapical, para corroborar la localización de ambos órganos dentarios. (Fig. 10).



FIG. 8 FUENTE PROPIA



FIG. 9 FUENTE PROPIA



FIG. 10 FUENTE PROPIA

5.1 DEFINICIONES

- **Diente retenido:** Diente que no ha perforado la mucosa bucal y por lo tanto no ha adquirido una posición normal en el maxilar. La no

erupción de un diente que permanente más allá de un año después de la edad normal de erupción, es relativamente poco frecuente si exceptuamos el caso de los terceros molares y los caninos superiores.²⁹

- **Diente impactado:** Diente no erupcionado en la época esperada, debido a impedimentos mecánicos.³¹
- **Diente incluído:** Diente que ha perdido la fuerza de erupción y se encuentra sumergido en el maxilar con o sin patología asociada.³¹
- **Diente supernumerario:** Dientes accesorios de forma y tamaño variados, que pueden erupcionar o mantenerse retenidos.³⁰

5.2 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES EN CIRUGÍA BUCAL

Indicaciones:

- Zonas post-extracción.
- Tratamiento de órganos dentarios incluídos.
- Tratamientos de defectos óseos periapicales.
- Regeneración alrededor de implantes.
- Injertos en bloque.
- Elevación de seno.
- Expansión de cresta.
- Defectos periodontales.

Contraindicaciones:

- Enfermedades hematopoyéticas.
- SIDA
- Sífilis

5.3 VENTAJAS

- Es un producto autólogo.
- Proporciona un inmediato agente hemostático biocompatible, efectivo y seguro.
- Es quimiotáctico para múltiples linajes de células.
- Acelera los procesos de reparación de tejidos.
- Acelera la regeneración de tejido blando e inicia la cascada de la osteogénesis en un implante de hueso.
- El coágulo blanco favorece la adhesión a los tejidos impidiendo su remoción.
- Compacta injertos o bio-materiales, facilitando la manipulación y las reconstrucciones estructurales.
- Técnica de regeneración ósea y tisular creada y desarrollada por BTI (Biotechnology Institute) se basa en la utilización de factores de crecimiento tales como PDGF, VEGF, TGF- α , AGGF y bFGF, IGF-I y IGF-II, EGF.

5.4 MATERIAL

- Equipo de extracción y tratamiento sanguíneo.
- Centrífuga (MODELO P.R.G.F. – GAC MEDICALE-ESPAÑA). (Fig. 11).
- Pipetas de 500 μ l, 100 μ l y 50 μ l.
- Tubos estériles.
- Citrato de sodio al 3.8%.
- Cloruro cálcico al 10%.



FIG. 11 CENTRÍFUGA MODELO P.R.G.F.- GAC MEDICAL ESPAÑA. FUENTE PROPIA

5.5 TÉCNICA DE PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Para la realización del procedimiento quirúrgico se solicitan estudios de laboratorio preoperatorio, con resultados dentro de parámetros normales.

El tratamiento quirúrgico se realiza con la firma del consentimiento válidamente informado por parte del paciente.

Técnica de obtención del plasma rico en factores de crecimiento:

La técnica consiste en la extracción de 20 cc de sangre aproximadamente (Fig. 12), la cual se introduce en tubos estériles con citrato de sodio al 3.8%, que actúa como anticoagulante, se centrifuga y se obtienen tres fracciones, de las cuales se consideran que los primeros 0.5 cc contienen plasma pobre en factores de crecimiento, los siguientes 0.5 cc similar a la primera fracción y la tercera considerada como el plasma más rico en factores de crecimiento que es la que se encuentra después de la sangre roja.



FIG. 12 TOMA DE MUESTRAS SANGUÍNEA. FUENTE PROPIA

Posteriormente se efectúa el pipeteado trasladando cada fracción en su tubo correspondiente, obteniendo de la tercera porción 0.2 cc de plasma rico en factores de crecimiento, por ser el que contiene el número más alto de

plaquetas y como dijimos es la que se encuentra más próxima a los hematíes. (Fig. 13).



FIG. 13 PIPETEADO. FUENTE PROPIA

Una vez realizado este paso se procede a efectuar la extracción quirúrgica del órgano dentario en forma habitual.

Técnica quirúrgica:

Previo protocolo de Asepsia y Antisepsia, así como la colocación de campos estériles de manera habitual y tras anestesia locorregional, se procede a infiltrar anestésico a base de lidocaína al 2% con epinefrina 1:80,000 en nervio dentario anterosuperior (Fig. 14), se diseña el colgajo y se realiza incisión semilunar o de Partsch, en región anterior superior, entre central y lateral superior izquierdos, levantándose colgajo mucoperiostico (Fig 15).



FIG. 14 TÉCNICA ANESTÉSICA
FUENTE PROPIA.



FIG. 15 INCISIÓN SEMILUNAR.
FUENTE PROPIA.

Se procedió a identificar el tejido óseo que se limitaba a la localización de los órganos dentarios, identificando su localización (Fig. 16). Posteriormente se procedió a realizar ligera osteotomía con pieza de mano de baja velocidad y fresa quirúrgica 703, ya una vez identificados los órganos dentarios, se procedió a la extracción del diente supernumerario y posteriormente del incisivo central superior izquierdo. Con técnica de elevador se procede a aplicar elevador recto, se luxa y se extraen tanto diente supernumerario como el central retenido (Fig. 17).



FIG. 16 LOCALIZACIÓN DE LOS ÓRGANOS FUENTE PROPIA.



FIG. 17 EXTRACCIÓN DE LOS ÓRGANOS DENTARIOS FUENTE PROPIA

Previamente, en otro momento quirúrgico se realizaron las extracciones de los terceros molares retenidos.

Paralelamente se procede a efectuar la activación y agregación plaquetaria, utilizando cloruro de calcio al 10% formando un gel gelatinoso que corresponde al plasma rico en plaquetas.

Se realiza lavado del lecho quirúrgico y se procedió a la colocación del plasma rico en factores de crecimiento, para rellenar todo el defecto óseo (Fig. 18). Se suturó el colgajo con catgut crómico 3-0 (Fig. 19).



FIG. 18 COLOCACIÓN DEL PLASMA
FUENTE PROPIA.

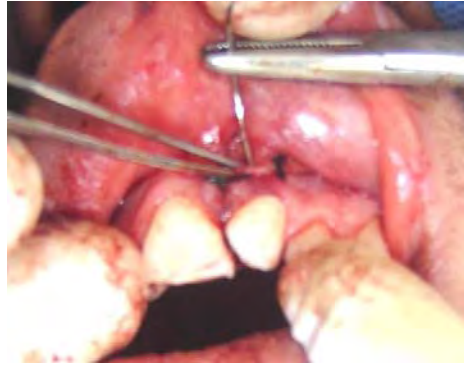


FIG. 19 SUTURA. FUENTE PROPIA

CONCLUSIONES

El Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.), es una técnica reciente, de fácil manipulación, que no requiere ser elaborada a nivel hospitalario y de bajo costo, es empleada para mejorar la regeneración de los tejidos, por medio de un aumento en la proliferación celular inducida por los factores de crecimiento contenidos en las plaquetas y los factores de crecimiento que se encuentran en el tejido local. Acelerándose las vías extrínsecas para la cicatrización de las heridas estimulando la regeneración tisular y ósea.

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 pacientes diabéticos y fumadores. La molestia del paciente es mínima ya que las muestras sanguíneas van de 5 cc a 40 cc reportados en técnicas de P.R.P.) dependiendo de la lesión. Siendo en Cirugía Bucal el primer campo donde se ha puesto en práctica ésta técnica.

La preparación del Plasma Rico en Factores de Crecimiento es cuanto a tiempo es muy corta, ya que puede ser obtenido en tan sólo 15 min. Puede ser aplicado sólo o con material de injerto (hidroxiapatita, hueso autólogo, etc.). Indicados para casos de defectos periodontales,, rehabilitación de sitios para implante, defectos óseos, cirugía oral, entre otros.

A pesar de que el P.R.P. se restringe a pequeñas reconstrucciones, para mejorar la calidad del hueso, cuando se practica un injerto en zonas concretas, los expertos no descartan la posibilidad de que en el futuro se use para grandes reconstrucciones. No obstante, se ensayan otras posibilidades

de obtener factores de crecimiento óseo, como la proteína morfogenética (BMPs).

Aunque los especialistas consideran 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 protéica entre el hueso y la prótesis. Otras posibles aplicaciones de la técnica serán la consolidación de fracturas y la cicatrización de quemados.

Aunque hay numerosos resultados exitosos con el uso de ésta técnica, aún se sigue evaluando su eficacia por muchos otros investigadores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALDECOA, D. E. (2001;2(2)). Factores de crecimiento plasmático. Una revolución terapéutica. *Ideas y Trabajos Odontoestomatológicos*, pp 90-94.
2. URIST MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965;150: 893-899.
3. TAYAPONGSAK P, O'BRIEN DA, MONTEIRO CB, ARCEO-DIAZ LL. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate. Cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52; 161-6.
4. MARX RE, CARLSON ER, EICHSTAEDT RM, SCHIMMELE SR, STRAUSSJE, GEORGEFF KR. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, OralRadio, Endod* 1998; 85: 638-46.
5. SOFFER E, PIERRE J, ANAGNOSTOU F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone an peridental healing. *Oral Surgery Oral. Medicine Oral Pathology oral Radiology* 2003; 95: 521-528.
6. HERRRERA F, SAPIA M, SCADDING G. Regeneración ósea. Plasma rico en plaquetas. Escuela superior de implantología-Bs.As. Argentina. www.esiargentina.com.ar/trab_plasma.htm
7. ANITUA EMP DDS. The use of plasma rich growth factors (PRGF) in oral surgery. *Pract Proced Aesthet Dent* 2001; 13: 487-493.
8. ANITUA E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Journal of Oral and maxillofacial Implants* 1999; 14: 529-535.
9. JULIO ACERO. El plasma rico en plaquetas mejora la consolidación del injerto óseo, Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Gregorio Marañón, Madrid
<http://www.diariomedico.com/cirmaxilofacial/n060601.html>

10. ARRUGA ARTAL, ALBERTO, GOMEZ CASAL, FRANCISCO, MORENO CHULILLA, JOSÉ ANTONIO, MARIN MELERO, SONIA, CATIVIELA OTAL, ENCARNACIÓN. Evaluación de la adherencia de células hematológicas periféricas a implantes dentales de titanio sistema Intri. Estudio in vitro. <http://www.aiip-online.com/articuloTxt.html>
11. BLOOM F. Tratado de Histología, 12 ed. Ed. Interamericana McGraw-Hill, Madrid 1996. 121-147, 217-250.
12. ANITUA E. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (P.R.G.F.). Puesta al día publicaciones, S.L. Victoria-Spain 2000.
13. HOLLINGER JO, MCALLISTER BM. Bone and its repair. In: Hench J, Greenspan D (eds). Bioceramics. London. Pergamon-Elsevier Science, 1995:3.
14. ROBBINS. Patología Humana. 7a edición. Editorial Elsevier. Madrid, España. 2004.
15. SHWARTS. Principios de Cirugía. 7ª edición. Editorial McGraw-Hill. 2000. 289-299
16. STANLEY L. ROBBINS, RAMZI S. CORTAN, VINAT KUMAR. Patología estructural y funcional. 5a edición. Ed. MacGraw-Hill. México. 1999. 89-91, 101-102.
17. THORN J, SORENSEN H, ANDERSEN M. Autologous fibrin glue with growth factors in reconstructive maxillofacial surgery. Journal Oral and Maxillofacial Surgery, 2004. 33:95-100.
18. ANITUA, E. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. Pract proceed Aesthete Dent. 2001; 13(6):487-93.
19. SOFFER EMMANUEL, PIERRE JEAN, ANAGNOSTOU FANI. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. Oral Surgery Oral Medicine oral Pathology oral Radiology. 2003; 95: 521-528.

20. HERRERA, FERNANDASAPIA, MARIANO; SCADDING, GABRIELA. Regeneración ósea. Plasma rico en plaquetas. Escuela superior de implantología-Bs.As. Argentina.
www.esiargentina.com.ar/trab_plasma.htm
21. OSCAR ALBERTO. "Implantología del nuevo milenio" Ranalli, 2002
22. FERNÁNDEZ BORDEREAU, ENRIQUE. "Principios Fundamentales de Regeneración Ósea; su aplicación para implantes endoóseos". Revista AOA- Ene/Feb 2001.
23. SÁNCHEZ FERNÁNDEZ ELENA. Factores de crecimiento, ¿qué son exactamente?
<http://profesional.medicinatv.com/webcast/muestra.asp?idfg=0&idwc=2499>
24. PRP - Plasma Rico en Plaquetas: Para mejorar la cicatrización de tejidos blandos y óseos.
http://www.curasan.de/espanol/productos/prp_factore.shtml
25. CARL E. MISCH. Implantología contemporánea. Editorial Mosby Doyma Libros. 1995.
26. MARX ROBERT E. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. Journal Oral maxillofacial Surgery, 2004, 62: 489-496.
27. FREYMILLER E, AGHALOO T. Platelet-rich plasma: Ready or not? Journal Oral Maxillofacial Surgery, 2004; 62: 484-488
28. LANDESBURG R., ROY M., GLICKMAN R. Quantification of Growth Factor Levels Using a Simplified Method of Platelet Rich Plasma Gel Preparation. Journal Oral Maxillofacial Surgery, 2000; 58: 297-300.
29. TORRES-LAGARES D, FLORES-RUIZ R, INFANTE-COSSÍO P, GARCÍA-CALDERÓN M, GUTIÉRREZ-PÉREZ JL. Transmigration of impacted lower canine. Case report and review of literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E171-4. © Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-6946

- 30..OLIVER RODRÍGUEZ-RECIO CANGA. Extracción de Diente Supernumerario. Reporte de un caso clínico y revisión de la bibliografía. Instituto de Cirugía Maxilofacial e Implantología. [http://www.rodriguezrecio.com/casos_clinicos_odontologia_cirugia_maxilofacial_detalle--
Extraccion de Diente Supernumerario.htm?id=62&cat=caso](http://www.rodriguezrecio.com/casos_clinicos_odontologia_cirugia_maxilofacial_detalle--Extraccion_de_Diente_Supernumerario.htm?id=62&cat=caso)
- 31.M DONADO, MANUEL DONALDO RODRÍGUEZ, MANUEL DONADO RODRÍGUEZ SENÉN BLANCO SAMPER, LEONARDO BERINI AYTÉS. Cirugía bucal. 3ª edición. Ed. Elsevier España, 2007.
- 32.FERNÁNDEZ-LÓPEZ ROCIO GLORIA; ZARZA CADENA GUILLERMO; HERMOSILLO MORALES OSCAR; BARRAGÁN FILIGRANA VALERIA. "Plasma, aplicaciones clínicas en factores de crecimiento". En Visión Dental, un Nuevo enfoque para el profesional. Volumen 3 Número 16. 2006.
- 33.BARRAGÁN FILIGRANA VERONICA VALERIA. Plasma Rico en Factores de Crecimiento en Zonas Post-Extracción. Tesina para obtener el Título de Cirujano Dentista. Universidad Nacional Autónoma de México; Facultad de Odontología. México 2005.