



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

REGENERACIÓN DE TEJIDOS UTILIZANDO FACTOR DE
CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS
RECOMBINANTE Y FOSFATO BETA TRICÁLCICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARLA IVETTE ENRÍQUEZ CHAVERO

TUTORA: Mtra. MARÍA GUADALUPE ROSA MARÍN GONZÁLEZ

ASESOR: Dr. FILIBERTO ENRÍQUEZ HABIB



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida, por todas las pruebas, bendiciones y afectos con los que me rodeo.

A mis padres Ernesto y Gloria por su amor incondicional sus sabios consejos y el apoyo que siempre me han brindado, por no dejarme sola jamás, por cuidar de mí, transmitirme sus experiencias y escucharme siempre; este logro también es suyo.

A mi abuelo y segundo padre Don Ernesto por todo el amor, cariño y apoyo que me brindó, sus consejos y comentarios siempre oportunos, por el temple y la fuerza que me enseñó.

A mis hermanos: Claudia y Ernesto por su apoyo y cariño en los momentos difíciles, que esto se convierta en un buen ejemplo para ustedes.

A la que ahora se vuelve mi alma máter, gracias UNAM porque en tus aulas me disciplinaste y me consentiste, porque ahora formas parte de una de las etapas más hermosas e importantes de mi vida, siempre me sentiré orgullosa de haber pertenecido a tus aulas.

A Jonathan por acompañarme durante estos años en los momentos de adversidad que logramos superar juntos, también por los momentos alegres y por su apoyo y cariño incondicional.

A mi amiga Alma porque compartimos un camino lleno de pruebas y alegrías, me brindaste tu amistad incondicional y estuviste en los momentos difíciles de la carrera, te pusiste en mis manos y eso te lo agradeceré siempre.

A toda mi familia, amigos y pacientes que se pusieron en mis manos inexpertas para que yo pudiera aprender esta profesión, no tengo como pagar su confianza, sin ustedes esto no sería posible, toda mi gratitud para ustedes.

A mis amigos Karen, Lalo, Omar e Iván, mi etapa universitaria fue muy amena gracias a ustedes, me transmitieron un poco de sí, llenaron de momentos muy felices esta maravillosa etapa en la que me cuidaron y apoyaron; los llevo conmigo.



A mi tutora la Mtra. María Guadalupe Marín y su esposo el Dr. Filiberto Enriquez porque son una inspiración y con ustedes cierro con broche de oro esta etapa, gracias por apoyarme en este trabajo, brindarme su atención, tiempo y paciencia.

A la Mtra. Amalia Cruz Chávez por su amabilidad, consejos, disposición para ayudarnos siempre y porque hizo de este seminario un momento agradable y ameno a pesar de las presiones del tiempo.

A los Doctores que dejaron una huella grande en mi corazón y son motivo de mi inspiración

Mtro. Víctor Moreno Maldonado

M.C. Octavio Godínez Neri

CD. Roberto Gómez González

Esp. María del Rosario Iazo García

CD. Gustavo Montes de Oca Aguilar

Llega hasta donde tus ojos alcancen a ver y cuando llegues ahí siempre podrás ver más lejos...

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVO.....	8
3. ANTECEDENTES.....	9
4. REPARACIÓN Y REGENERACIÓN.....	12
4.1. Reparación.....	13
4.2. Regeneración.....	14
4.3. Actividad proliferativa celular.....	14
4.3.1. Tejidos lábiles.....	14
4.3.2. Tejidos quiescentes (estables).....	15
4.3.3. Tejidos permanentes.....	15
4.4. Cicatrización de los tejidos periodontales.....	15
4.5. Tipos de cicatrización periodontal:.....	16
5. MATERIALES USADOS PARA LA REGENERACIÓN DE TEJIDOS PERIODONTALES.....	18
5.1. Injertos óseos.....	20
5.1.1. Autólogo o autógeno.....	20
5.1.2. Aloinjerto.....	21
5.1.3. Aloplásticos.....	21
5.1.4. Xenoinjerto.....	22
5.2. Propiedades de los injertos óseos:.....	22
5.2.1. Osteogénesis.....	22
5.2.2. Osteoinducción.....	22
5.2.3. Osteoconducción.....	22
5.3. Regeneración tisular guiada (GTR).....	22
5.3.1. Materiales de las membranas en GTR.....	23
5.3.2. Indicaciones para la GTR.....	24

5.3.3.	Contraindicaciones para la GTR	24
5.3.4.	Regeneración tisular guiada con injertos óseos	25
6.	MOLÉCULAS DE SEÑALIZACIÓN	27
6.1.	Derivados de la matriz del esmalte Emdogain®	27
6.1.1.	Propiedades	28
6.1.2.	Indicaciones	29
6.1.3.	Contraindicaciones.....	29
6.1.4.	Ventajas	29
6.2.	Proteínas morfogenéticas óseas (BMP).....	29
6.3.	Plasma rico en plaquetas (PRP)	30
6.3.1.	Indicaciones propuestas para el plasma rico en plaquetas	31
6.3.2.	Contraindicaciones.....	32
6.3.3.	Ventajas	32
6.3.4.	Desventajas	32
6.4.	Factores de crecimiento	32
6.5.	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)	35
7.	REGENERACIÓN DE TEJIDOS UTILIZANDO FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS RECOMBINANTE Y FOSFATO BETA TRICÁLCICO.....	38
7.1.	Indicaciones para GEM21S®	45
7.2.	Contraindicaciones	45
7.3.	rhPDGF-BB con xenoinjerto	59
7.4.	rhPDGF-BB con hueso alogénico	64
7.5.	rhPDGF-BB con hueso autógeno/ hueso mineral anorgánico	68
8.	DISCUSIÓN.....	72
9.	CONCLUSIONES	73
10.	FUENTES DE INFORMACIÓN.....	74

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de la terapia periodontal es lograr la restitución de los tejidos de soporte que han sido destruidos por la enfermedad periodontal, traumatismos, problemas congénitos o defectos postquirúrgicos, de manera que sean compatibles con salud, función y estética periodontal, mediante la reducción o eliminación de bolsas, ganancia en inserción clínica, la restauración del hueso alveolar y la regeneración de un aparato de inserción funcional. Las primeras se pueden evaluar con mediciones clínicas y radiográficas y la última mediante análisis histológico.

Estos objetivos han llevado a la búsqueda de materiales y técnicas quirúrgicas que logren de manera predecible y no invasiva el restablecimiento de los tejidos o mejor dicho su regeneración, en periodoncia este término aplica cuando se logra la restitución de nuevo cemento, hueso y ligamento periodontal.

Lograr la regeneración de los tejidos con las terapias tradicionales puede resultar difícil en algunas situaciones clínicas, los avances en la ingeniería de tejidos han abierto el paso a nuevos enfoques basados en las moléculas de señalización y a su combinación con matrices y en otros casos con células madre multipotenciales.

Los factores de crecimiento son mediadores biológicos que se unen a receptores específicos de las células, donde activan las vías de señalización intracelular, esto deriva en la activación de genes que pueden cambiar la actividad celular y el fenotipo de éstas.

Los recientes avances en las áreas de la biología celular y molecular han permitido una mejor comprensión de las funciones de los factores de crecimiento y su participación en las diferentes fases de la cicatrización de



las heridas. Los estudios han confirmado que los factores de crecimiento regulan la quimioatracción, diferenciación y proliferación celular.

El factor de crecimiento derivado de las plaquetas ha sido ampliamente estudiado, utilizado y combinado con diversas matrices, su utilización en estudios clínicos en animales y humanos han permitido la obtención de regeneración, los resultados favorables han permitido la aprobación de la combinación en el mercado de este factor en una forma recombinante humana con una matriz aloplástica, absorbible de fosfato beta tricálcico conocida en el mercado como GEM 21S®, convirtiéndose en el primer factor de crecimiento en ser aprobado para la regeneración periodontal.

2. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión acerca de las propiedades del factor de crecimiento derivado de las plaquetas recombinante y los resultados clínicos obtenidos al ser combinado con una matriz de fosfato beta tricálcico como un medicamento para lograr la regeneración de los tejidos periodontales.

3. ANTECEDENTES

El final del siglo XX se caracterizó por un avance en el área biológica, especialmente en periodoncia e implantología, la comprensión de algunos procesos patológicos dieron cabida al desarrollo de nuevas terapéuticas y conceptos que marcaron el auge de la regeneración e implantes en la rehabilitación oral.¹

Los ensayos clínicos sistematizados que iniciaron esta nueva era de tratamiento, fueron desarrollados por Prichard en 1957, Patur y Glickman en 1962, autores que se limitaron a emplear técnicas quirúrgicas exclusivamente.²

En la década de los 70 se buscaron diversas terapias para la restauración de la arquitectura de los tejidos periodontales mediante la regeneración de tejidos, esto llevo al desarrollo de técnicas quirúrgicas y materiales.¹ Esta búsqueda puede dividirse en tres etapas, la primera se caracterizó por el uso de injertos y sustitutos óseos, la segunda por el uso y desarrollo de membranas para su aplicación en la regeneración tisular guiada, consecuencia de los estudios de Melcher(1976).¹

Nyman y col. en 1982 establecieron que la utilización de membranas permitía aislar la superficie radicular de la migración apical del epitelio y del tejido conjuntivo, permitiendo que las células del ligamento periodontal y del hueso alveolar participaran, regenerando de forma integral los tejidos de soporte.²

Nyman y col.1982, Gottlow y col. en 1986 acuñaron el término de regeneración tisular guiada y presentaron los primeros resultados histológicos de un diente humano con la formación de una nueva inserción de tejido conectivo a la superficie de la raíz.²

En sus inicios las membranas utilizadas en los procedimientos eran no absorbibles de politetrafluoroetileno (PTFE) o teflón expandido, el tener que realizar una segunda intervención quirúrgica para retirarlas impuso la utilización de membranas absorbibles derivadas del ácido poliláctico y de colágeno.²

La tercera etapa está enfocada a productos biológicos, en la que se investigan los factores de crecimiento, los derivados de la matriz del esmalte, el plasma rico en plaquetas, y las proteínas morfogenéticas óseas, entre otras, como adjuntos de la terapia quirúrgica.¹

En cuanto al Plasma rico en plaquetas (PRP), fue en 1994 cuando un grupo de cirujanos incorporo un adhesivo de fibrina autógena al hueso esponjoso durante una reconstrucción mandibular. Para ello separaron una muestra de sangre en sus componentes y tomaron la fracción plasmática.³

En 1997, Whitman presento un gel de plaquetas como alternativa al adhesivo de fibrina, fue utilizado como adhesivo tisular y para la consolidación de injertos cortico-esponjosos en los maxilares.³

Posteriormente Marx y cols.1998, observaron que el PRP permitía una gran concentración de plaquetas y con ello la presencia de una mayor concentración de factores de crecimiento: PDGF, TGB- β 1 Y β 2 y observaron que las células del hueso esponjoso poseían receptores para estos factores de crecimiento. Después de evaluar la ortopantomografía concluyeron que adicionar PRP aceleraba la formación ósea, que era posible concentrar y añadir un mayor número de plaquetas y por ende de factores de crecimiento a los injertos óseos, que las células madre de la medula ósea también contenían receptores para los factores de crecimiento.³

Las proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain) es uno de los materiales utilizados actualmente para promover la regeneración periodontal. Heijl y col.1997 realizaron uno de los primeros estudios para probar su eficacia en defectos intraóseos y obtuvieron reducciones en la profundidad del sondaje de 3.1 mm en el grupo experimental comparado con 2.3 mm en el grupo control, la ganancia en inserción clínica fue de 2.2 mm contra 1.7 mm.²

Después del Emdogain, aprobado por la FDA el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) combinado con una matriz ósea absorbible de fosfato beta tricálcico (GEM 21S®) está siendo utilizado para procedimientos regenerativos, y es el tema que ocupa este trabajo.⁴

4. REPARACIÓN Y REGENERACIÓN.

Cuando las células y tejidos son dañados se desencadenan una serie de acontecimientos que limitan el daño, estos mecanismos son esenciales para que el organismo sobreviva.⁵

La cicatrización de las heridas quirúrgicas en la piel o en la mucosa oral, incluyen una serie de procesos biológicos perfectamente controlados, que comienzan con la quimioatracción de células y terminan con la formación y maduración de una nueva matriz extracelular. La matriz extracelular (MEC) está compuesta de agua, glucoproteínas, proteoglicanos, hialuronato, proteínas estructurales fibrosas y células que se encuentran suspendidas en ella (fibroblastos, macrófagos y otras células), estos componentes son una parte esencial para la cicatrización de las heridas porque aportan un soporte para la migración celular, mantienen la polaridad correcta de las células cuando estas se ensamblan en múltiples capas y participan en la angiogénesis. Las células producen factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas esenciales para la regeneración y reparación.^{5, 6, 7}

Según la gravedad y extensión de la lesión, los tejidos pueden cicatrizar de dos formas (fig.1)

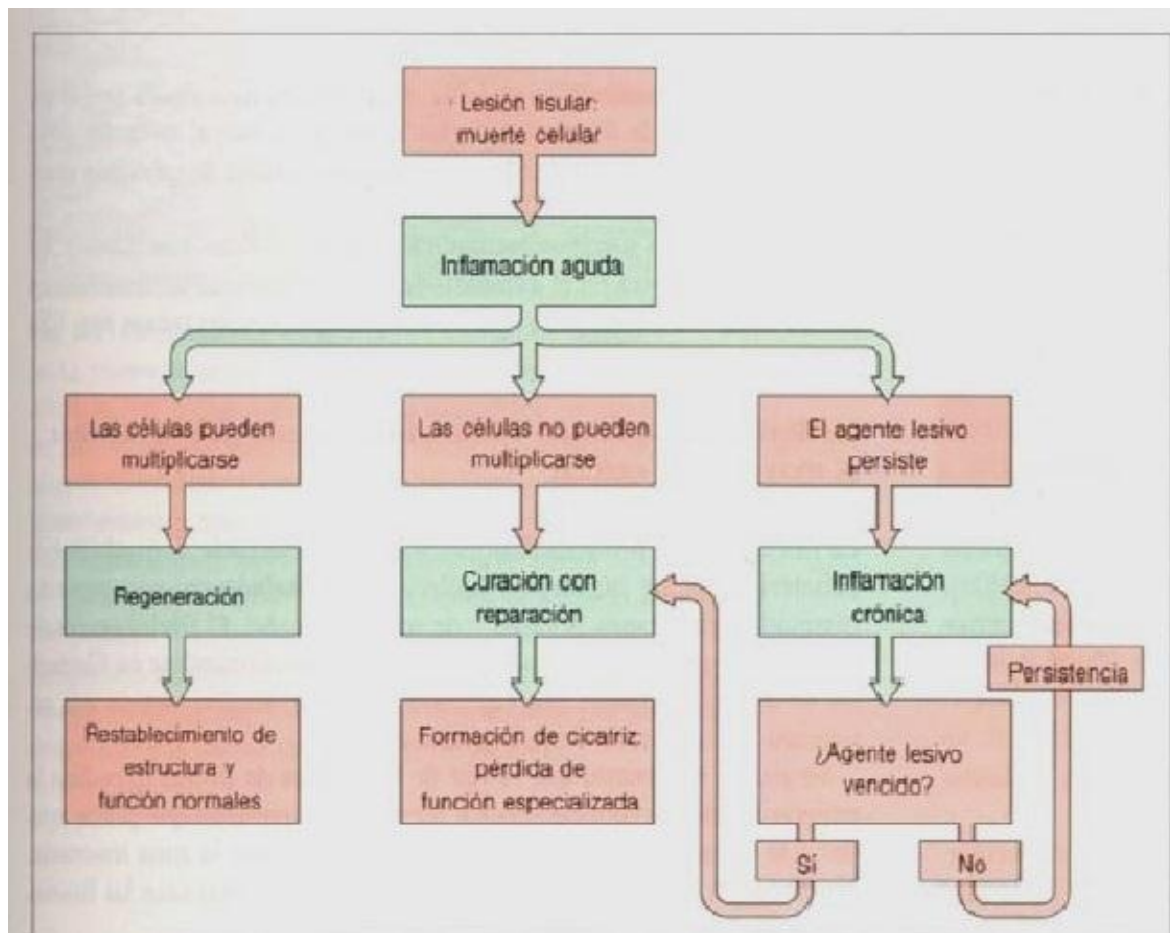


Fig.1:Proceso de cicatrización de los tejidos⁸

4.1. Reparación

Se puede definir como la cicatrización de una herida por tejido que no restaure completamente la arquitectura o la función anterior, es decir, el tejido original es reemplazado por un tejido de otras características.

Las condiciones que favorecen el desarrollo de un proceso reparativo son una baja capacidad regenerativa de los tejidos destruidos, una gran extensión de tejido perdido y la destrucción del parénquima y el estroma.^{8,9}

La cicatrización por medio de la reparación es predominante cuando la matriz extracelular es dañada.⁵

4.2. Regeneración

La regeneración es la reproducción o la restitución de una zona perdida o lesionada por otra igual o similar que restablece la arquitectura y función anterior; en periodoncia se aplica a la formación de nuevo ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar después de la cirugía periodontal, por causas como la exposición de la superficie radicular a la bolsa periodontal.⁹

Las células de los tejidos que tienen una gran capacidad proliferativa como el sistema hematopoyético, los epitelios de la piel, tubo digestivo se renuevan constantemente y se pueden regenerar si sus células madre no son dañadas.⁵

4.3. Actividad proliferativa celular

Los tejidos corporales se dividen en tres grandes grupos según la capacidad de proliferación de sus células estos son:

4.3.1. Tejidos lábiles

Las células de estos tejidos se dividen constantemente durante toda la vida, sustituyen a las células que mueren. Algunos ejemplos son el epitelio escamoso estratificado de la piel, vagina, cavidad oral, cuello del útero, la mucosa que reviste los conductos excretores de las glándulas del cuerpo, el epitelio cilíndrico del tubo digestivo, útero, epitelio transicional del aparato urinario, y las células de la medula ósea y tejido hematopoyético. Las células maduras de estos tejidos derivan de las células madre adultas.⁵

4.3.2. Tejidos quiescentes (estables)

Las células tienen un potencial de replicación bajo, en general solo se replican como respuesta a estímulos. Dentro de ellas están las células parenquimatosas hepáticas, renales y pancreáticas; células mesenquimatosas, como fibroblastos y músculo liso; células endoteliales vasculares, linfocitos y leucocitos; los condrocitos y osteocitos están dentro de este grupo, sin embargo, se pueden dividir rápidamente ante un estímulo agresivo.⁵

4.3.3. Tejidos permanentes

Estas células no pueden dividirse en la vida posnatal, a este grupo pertenecen las neuronas y las células musculares cardíacas y esqueléticas, cuando el tejido neuronal es dañado es sustituido por células gliales, recientes estudios demuestran cierto grado de neurogénesis limitada a partir de células madre en adultos; aunque las células musculares no tienen capacidad regenerativa, el tejido puede regenerarse a partir de células satélite que se diferencian y se encuentran en las vainas endomisiales.⁵

4.4. Cicatrización de los tejidos periodontales

La cicatrización de los tejidos periodontales después de la terapia quirúrgica es muy compleja comparada con la cicatrización dérmica; en el periodonto participan distintos tipos de tejidos que deben coordinarse entre sí, los equivalentes a los bordes de la herida son el colgajo de tejido blando sobre un tejido duro, que además poseen distintos ritmos de proliferación celular y están ubicados en un medio séptico como es la cavidad oral.

En 1976, Melcher presentó un trabajo de revisión en el que propuso que la unión que se genera entre el diente y los tejidos periodontales depende de

las células que migran y repueblan la herida, las cuales pueden provenir del epitelio, tejido conectivo gingival, hueso alveolar o del ligamento periodontal. Las células del ligamento periodontal y las células perivasculares óseas son multipotenciales y las únicas capaces de regenerar cemento con una nueva inserción de fibras, sin embargo, estudios posteriores (Buser y cols., 1990 y Warrer y cols., 1993) demostraron que las células progenitoras de la formación de cemento residen en el ligamento periodontal y no en el hueso alveolar como supuso Melcher.^{6, 10}

En el periodonto la forma más habitual de cicatrización es que la cara interna del colgajo, es decir, la que está en contacto con la raíz, sea epitelizada formando una unión epitelial larga, que se extiende hacia apical sobre la superficie radicular impidiendo la reinserción de fibras y alcanzando muchas veces la cercanía del límite apical de la superficie radicular instrumentada; hacia apical el tejido conectivo logra restablecer las inserciones en cierta longitud y en la parte más profunda se logra cierta recuperación de la arquitectura ósea y el ligamento periodontal, sin embargo, en este caso el epitelio ha proliferado ubicándose en una zona que no permite la recuperación original de los tejidos; de esta manera, la unión epitelial larga se interpreta como reparación pues no hay restauración de la arquitectura tisular periodontal, sino un epitelio largo que funcionalmente actúa únicamente como sellado del medio interno.^{2, 6}

4.5. Tipos de cicatrización periodontal:

(Según los tipos de células que llegan al sitio de la herida, ver fig.2).

1. Cel. Epiteliales.

Epitelio de Unión Largo.

2. Cel. de tejido conectivo gingival.

Resorción radicular.

3. Cel. Óseas (hueso alveolar)

Resorción radicular por sustitución. Anquilosis.

4. Cel. Del ligamento periodontal

Regeneración de tejidos periodontales perdidos ¹⁰

La reparación es la forma de cicatrización que se encuentra más a menudo después de los procedimientos periodontales.⁹

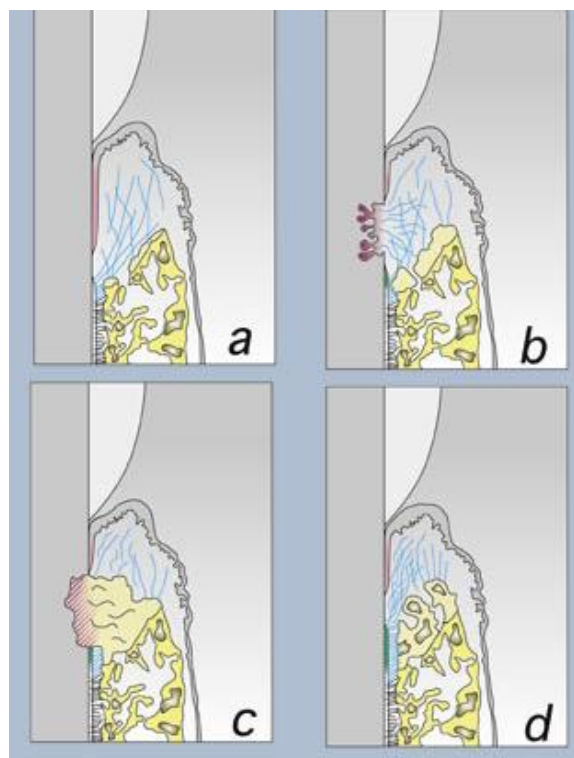


Fig.2: Patrones de curación de la herida periodontal según el predominio del tipo celular durante la cicatrización. a) Epitelio largo de unión. b) Inserción conectiva con resorción radicular. c) Anquilosis con resorción radicular. d) Regeneración periodontal parcial.⁶

5. MATERIALES USADOS PARA LA REGENERACIÓN DE TEJIDOS PERIODONTALES.

La cirugía periodontal regenerativa incluye técnicas que tienen por objetivo restituir los tejidos del ligamento periodontal que han sido perdidos, en los cuales se trata de lograr una inserción en una posición más coronaria que la que ocupaba antes del tratamiento. Estos procedimientos se emplean en situaciones en las que se espera mejorar el pronóstico de los dientes afectados por la enfermedad periodontal.¹⁰

Desde un punto de vista biológico para lograr la regeneración de los tejidos periodontales son necesarios varios factores, como que un tipo de célula esté disponible y tenga la capacidad de producir la regeneración, junto con un ambiente propicio para que ocurra la migración, adhesión, proliferación y diferenciación celular.¹¹

Los prerrequisitos para lograr la regeneración incluyen

1. Presencia de células madre
2. Restablecimiento de una superficie radicular compatible
3. Exclusión del epitelio durante la cicatrización de la herida
4. Estabilización del área de la herida¹²

Encontramos una gran variedad de técnicas y materiales para lograr la regeneración de los tejidos periodontales; entre ellos materiales de base biológica, moléculas bioactivas e ingeniería tisular (ver tabla1) el concepto de esta última surgió en la década de 1990, este concepto tiene tres elementos clave: moléculas de señalización, uso de matrices y células madre, la aplicación de uno o más de estos factores mejora la regeneración de los tejidos.^{13,14,15,16}

Tabla 1. Injertos, biomateriales, productos biológicos y dispositivos utilizados o propuestos para la regeneración periodontal ¹⁷
<i>Injertos</i>
Hueso autógeno, fresco / congelado
Hueso alógeno, fresco / congelado (no se utiliza en odontología)
Hueso xenogénico, fresco / congelado (no se utiliza en odontología)
Diseños de células (experimental)
<i>Biomateriales</i>
Derivados de hueso (hueso procesado de cadaver)
Implantes óseos alogénicos
Hueso alogénico seco-congelado descalcificado hueso alogénico seco-congelado desmineralizado/hueso alogénico seco-congelado.
Xenoinjertos óseos
Desproteínizado bovino / hueso mineral equino [Biocera™ (OCT Inc., Cheonan, Corea), Bio-Oss® (GeistlichPharma AG Wolhausen, Suiza)]
CaCO ₃ exoesqueleto de coral (BIOCORAL®, Inoteb, Saint-Gonnery, Francia)
Sustitutos óseos (hueso sintético)
Cerámica
Fosfato beta tricálcico
Hidroxiapatita
Ca ₂ SO ₄ (yeso paris)
Cementos de fosfato de calcio (Ceredex™, α-BSM®; ETEX Corp., Cambridge, MA, EE.UU.)
Vidrios bioactivos (PerioGlas®, Biogran®, Biogran, Orthovita, Malvern, PA, EE.UU.)
Polímeros
Metilmetacrilato (HTR®; Bioplant Inc., New York, NY, EE.UU. [sustitución de tejidos duros] hueso sintético)
Ácidos poli-α-hidroxiácidos, ácido poliláctico, ácido poliglicólico
<i>Productos Biológicos</i>
Factores de la matriz (fibronectina, vitronectina, trombospondina-1 y amelogeninas)
Factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento transformante β, factor de crecimiento insulínico -1, factor de crecimiento de fibroblastos-2 y factor de crecimiento endotelial vascular)
Factores de diferenciación (proteínas morfogenéticas óseas 2, -3, -4, -6, -7 (proteína osteogénica-1) y -12, y crecimiento/ factor de diferenciación-5)
Los péptidos (péptido de la trombina TP508, péptido de unión a células P-15)
Moléculas pequeñas (prostaglandina E ₂ receptores antagonistas)
Plasma rico en plaquetas
<i>Dispositivos de regeneración tisular guiada</i>
No absorbibles (politetrafluoroetileno expandido)
Absorbible (ácido poliláctico, ácido poliglicólico, colágeno, ácido hialurónico)
<i>Combinaciones</i>

5.1. Injertos óseos

En una gran cantidad de estudios clínicos se combinaron procedimientos quirúrgicos con injertos óseos o materiales aloplásticos con el fin de estimular la regeneración periodontal, con la suposición de que estos pueden contener células óseas neoformadoras, servir como andamio, o poseer sustancias que induzcan la formación ósea.^{10,18}

A un nivel de ingeniería de tejido óseo son necesarios cuatro elementos para la formación de hueso en el defecto: suministro adecuado de sangre, células formadoras de hueso, andamios o matrices, y moléculas de señalización, tales como los factores de crecimiento.¹⁹

5.1.1. Autólogo o autógeno

Es un injerto de tejido (hueso) transferido de una posición del cuerpo a otra en el mismo individuo. Pueden ser intraorales (exostosis óseas, rebordes edentulos, tuberosidad del maxilar, zona retromolar, mentón), o extraorales (medula esponjosa iliaca fresca, tibia proximal).

Es el más importante y el de mayor valor biológico puesto que contiene células vitales, estas células con un adecuado aporte vascular son capaces de continuar formando hueso de forma activa, sin embargo, los injertos autógenos necesitan un sitio donante por lo que dificulta la técnica quirúrgica, la cantidad de la que se puede disponer es limitada y a veces insuficiente para rellenar defectos profundos y múltiples; pueden observarse problemas de resorción radicular y anquilosis con el injerto de hueso extraoral por lo que no puede ser usado en defectos óseos pero si para la regeneración de hueso.^{1, 10, 18, 20}

Las ventajas de utilizar injertos óseos autógenos son principalmente debido a:

- 1) la presencia de los osteoblastos y las células osteoprogenitoras en el injerto
- 2) la liberación de origen natural de factores de crecimiento (FG por sus siglas en ingles) y otros mediadores bioquímicos
- 3) la naturaleza osteoconductora del propio injerto ¹⁹

5.1.2. Aloinjerto

Es un injerto de tejido (hueso) entre individuos de la misma especie pero no idénticos genéticamente, provienen generalmente de cadáveres, algunos de estos son osteoinductores.

Surgieron de la necesidad de obtener una mayor cantidad de material y a la alta morbilidad que implica el tener una segunda área quirúrgica para obtener el injerto de forma autógena; se menciona el riesgo de la transmisión de enfermedades pero no se ha publicado la transferencia de enfermedad con el aloinjerto de hueso mineralizado o desmineralizado seco-congelado. Existen criterios de exclusión de los posibles donantes que disminuyen de forma drástica el riesgo de contagio.²⁰

5.1.3. Aloplásticos

Se utiliza un material de injerto óseo sintético; es un sustituto de injerto óseo osteoconductor.

Las ventajas de utilizar estos injertos es que no hay limitación en cuanto a cantidad debido a que no provienen de una zona donante, tampoco tienen la probabilidad de transmitir enfermedades: entre ellos se encuentran: las

cerámicas, la hidroxiapatita, el fosfato betatricálcico, sulfato de calcio, carbonato de calcio y vidrios bioactivos.¹

5.1.4. Xenoinjerto

Es un injerto de tejido (hueso) entre miembros de diferentes especies, se considera osteoconductor.

Estos suelen ser de origen bovino y son tratados químicamente para obtener un injerto que sea aceptable para la implantación en humanos.^{1, 20}

5.2. Propiedades de los injertos óseos:

La cicatrización del injerto y la formación de nuevo hueso ocurre a través de tres vías:

5.2.1. Osteogénesis: El injerto posee células vivas, que sobreviven y sintetizan hueso.

5.2.2. Osteoinducción: proceso en el cual se induce a formar nuevo hueso a través de factores contenidos en el hueso injertado, como son las proteínas o factores de crecimiento.

5.2.3. Osteoconducción: proceso en el cual el injerto actúa como un almacén o enrejado sobre el cual se puede formar nuevo hueso.²⁰

5.3. Regeneración tisular guiada (GTR)

Esta técnica está basada en los estudios clínicos que documentaron que las células progenitoras que pueden formar una nueva inserción se encuentran en el ligamento periodontal. Se fundamenta en el principio de exclusión celular, en el que se demuestra que las células de cada línea pueden proliferar de forma independiente (Gottlow).²¹

Consiste en la colocación de una barrera física que retrasa la migración apical del epitelio gingival y evita el contacto del tejido conectivo sobre la superficie radicular, permitiendo que la cicatrización se dé desde las células que provienen del ligamento periodontal, sin embargo, su principal contribución reside en la estabilización de la herida y la provisión espacio, la estabilización es primordial para la regeneración periodontal ya que mantiene la integridad del coágulo sanguíneo en la interfase diente-colgajo .^{10, 17,20}

La GTR no es un tratamiento para la enfermedad periodontal, sino una técnica que permite regenerar los defectos resultantes de la periodontitis, por lo que se debe llevar a cabo el tratamiento periodontal antes de utilizar esta técnica.

5.3.1. Materiales de las membranas en GTR

5.3.1.1. Membranas no absorbibles

En un estudio de prueba Nyman y cols., demostraron que el uso de un filtro de acetato de celulosa (Millipore®) evitaba que las células y el epitelio poblaran la herida periodontal, sin embargo, esta membrana no era ideal para su aplicación clínica.^{10, 17}

Posteriormente se utilizaron membranas de politetrafluoroetileno expandido (e-PTFE), material especialmente creado para la regeneración periodontal, consiste en una unión carbono- carbono con cuatro átomos de flúor que dan lugar a un polímero, es inerte y no genera reacciones tisulares. Se ha obtenido éxito con estas membranas en estudios en animales y humanos. Algunas desventajas de esta membrana es que no es absorbible, por lo que debe ser retirada en una segunda intervención quirúrgica, frecuentemente presentaba colapsos por lo que se les incorporo un refuerzo de titanio, que

les permite tener una permanencia en boca de 4 a 6 semanas o más y dar mayor protección al sitio de la herida.¹⁰

5.3.1.2. Membranas absorbibles

En los últimos años se han usado materiales absorbibles con el fin de evitar una segunda intervención, entre ellos membranas de colágeno, ácido poliláctico, ácido poliglicólico y copolímeros, todos ellos son biocompatibles pero no inertes por lo que podrían provocar alguna respuesta tisular. Estos materiales son degradables por hidrólisis y eliminados por el ciclo de Krebs en forma de anhídrido carbónico y agua.¹⁰

5.3.2. Indicaciones para la GTR

- Defectos óseos de dos y tres paredes
- Pérdida ósea vertical mayor a 4mm
- Lesiones de furcación de grado II
- Defectos óseos después de la remoción de los terceros molares impactados
- Recesiones gingivales clase I o II de Miller.

5.3.3. Contraindicaciones para la GTR

Generales

- Enfermedades sistémicas que eleven el riesgo operatorio
- Higiene oral deficiente
- Tabaquismo

Específicas del defecto

- Pérdida de hueso horizontal
- Defectos de una pared

- Lesión de furcación grado I
- Lesión de furcación grado III
- Furcación de molares superiores involucrada por mesial y distal, grado II
- Recesiones gingivales clase III o IV de Miller
- Movilidad dentaria excesiva¹²

Factores que afectan los resultados clínicos de la GTR¹⁰

Relacionados con el paciente	Relacionados con el defecto	Relacionados con la técnica
Control personal de placa	Tamaño	Cierre óptimo del colgajo
Tabaquismo	Cantidad de paredes óseas	Contaminación bacteriana de la membrana
Nivel de infección residual	Movilidad	Exposición del tejido regenerado al medio bucal
Enfermedades sistémicas	Estado endodóntico del diente	

5.3.4. Regeneración tisular guiada con injertos óseos

Una serie de casos clínicos sugieren que la combinación de injertos óseos con membranas mejora el llenado óseo y proporciona resultados más favorables, tanto en defectos intraóseos como de furcación. Anderegg y cols., compararon 30 defectos de furcación clase II, la mitad con membrana de PTFE-e sola y la otra mitad con hueso seco-congelado desmineralizado y

PTFE-e. Demostraron un relleno óseo horizontal/vertical más significativo con el uso combinado de injerto y membrana. Por el contrario Wallace y cols., concluyeron que la suma del DFDBA Y GTR no mejoraba significativamente ninguna de las mediciones clínicas aunque la media de las mediciones clínicas tendía a ser mayor.²⁰

Tanto el injerto óseo como la GTR han demostrado cierta eficacia, sin embargo, estos procedimientos no estimulan a las células madre multipotenciales a proliferar, migrar y diferenciarse de forma directa.¹⁴

La cicatrización obtenida con la GTR es mediante nueva inserción.²⁰

6. MOLÉCULAS DE SEÑALIZACIÓN

Las moléculas de señalización por lo general son factores de crecimiento y factores de diferenciación con la capacidad de inducir la proliferación y/o diferenciación de las células mesenquimales indiferenciadas, en células maduras de un tipo de tejido deseado.¹⁵

Pueden ser llevados al sitio deseado como proteínas recombinantes, que es la forma más habitual, o en forma de células que han sido modificadas in vitro para producir la proteína deseada y luego se trasplantan al sitio deficiente.¹⁵

Las moléculas más prometedoras en el campo de la ingeniería de tejidos son las proteínas de la matriz del esmalte (EMP), las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), y los factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformador β (TGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).¹⁵

6.1. Derivados de la matriz del esmalte Emdogain®

Durante el desarrollo dental la vaina epitelial de Hertwig produce proteínas de la matriz del esmalte (amelogeninas), estas son necesarias para lograr la producción de cemento acelular que es un requisito previo para la formación de ligamento periodontal y hueso alveolar.

Las amelogeninas utilizadas para lograr la regeneración periodontal son obtenidas de los gérmenes dentarios de cerdos, con ellas se pretende imitar los procesos biológicos que se dan durante el desarrollo de la raíz (biomimética).^{12, 22, 23}

El preparado de proteínas derivada de la matriz del esmalte también contiene al factor de crecimiento transformante β , proteínas morfogenéticas 2 y 4, y algunas moléculas no definidas; por lo que sus efectos son resultado de la combinación de varias moléculas.^{14,23}

6.1.1. Propiedades

- Favorece la migración, inserción, proliferación, angiogénesis y síntesis del ligamento periodontal.¹⁴
- Ayuda en el crecimiento, diferenciación y proliferación de cementoblastos, osteoblastos y fibroblastos.²³
- Mejora la expresión de marcadores de maduración de tejidos específicos, tales como la fosfatasa alcalina, colágeno, y la osteocalcina, dentro de los tejidos óseos.²³
- Estimula a los factores de crecimiento.
- Estimula a las células del ligamento periodontal.
- Durante las fases iniciales de cicatrización actúa selectivamente en el crecimiento y colonización de cepas celulares sobre las superficies radiculares expuestas, reduciendo la colonización de células epiteliales.²³
- Influye cualitativa y cuantitativamente en la flora bacteriana de manera inmediata tras la aplicación por el efecto del vehículo.
- Inhibe el crecimiento de las bacterias patógenas periodontales *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*.²³
- Posee un potencial inmunogénico sumamente bajo, las reacciones alérgicas, abscesos o inflamación tras su aplicación son similares a otras técnicas convencionales.²²

6.1.2. Indicaciones

- Defectos óseos
- Recesiones gingivales
- Defectos de furcación
- Tratamiento de autotransplantes ya que previene la resorción y anquilosis radicular
- Dehiscencias alrededor de implantes²²

6.1.3. Contraindicaciones

- Pacientes con inadecuado control de placa y sangrado al sondeo
- Pacientes fumadores²²

6.1.4. Ventajas

- Técnica simple
- Menor morbilidad
- Predictibilidad histológica²²

6.2. Proteínas morfogenéticas óseas (BMP)

Son factores osteoinductores que estimulan las células mesenquimatosas indiferenciadas en células osteoformadoras, pertenecen a la familia del factor de crecimiento transformante β que incluye al menos 7 moléculas.

Su principal función es transformar células multipotenciales en células cartilaginosas u óseas. En general, las BMP ejercen múltiples efectos sobre el hueso, algunos son:

- ✓ Actúan como mitógenos en células mesenquimales indiferenciadas y precursores de osteoblastos
- ✓ Induce la expresión del fenotipo de osteoblastos (incrementa la actividad de la fosfatasa alcalina en las células óseas).

- ✓ Actúa como quimioatrayente para las células mesenquimales y monocitos, ^{22, 24}

6.3. Plasma rico en plaquetas (PRP)

Las plaquetas (fig. 3) provienen de los megacariocitos, tienen una vida corta de entre 7 y 10 días en el torrente sanguíneo, su concentración en sangre es de un rango de 150000 a 400000/ μ l. Contribuyen a evitar la pérdida sanguínea cuando se produce alguna lesión vascular. Las plaquetas tienen gránulos en su interior en los que transportan proteínas (factores de crecimiento), que son liberadas en el proceso de agregación plaquetaria durante la formación del coágulo, estas proteínas influyen en los procesos de reparación tisular como: mitosis, quimiotaxis, diferenciación, angiogénesis, inflamación y respuesta inmune.²⁵

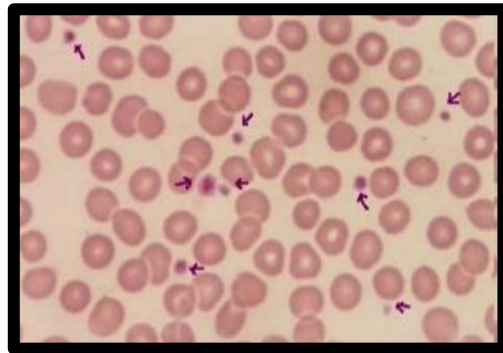


Fig.3 Frotis sanguíneo donde se aprecian las plaquetas (flechas) y eritrocitos³⁰

El plasma rico en plaquetas es una suspensión concentrada de sangre autóloga, centrifugada que contiene grandes cantidades de trombocitos. Fue descrito por primera vez por M. Ferrari en 1987 como un componente autólogo utilizado en la cirugía a corazón abierto para disminuir el sangrado y

por consiguiente el consumo de productos para transfusión, en sus inicios fue utilizado como biomaterial cementante y como estimulante de la regeneración de tejido óseo, la experiencia obtenida de su aplicación en heridas, mostro que podía ser utilizado para promover el crecimiento de tejidos blandos.²⁶

Su importancia radica en que las altas concentraciones de plaquetas liberan una mayor cantidad de factores de crecimiento, también contiene fibrinógeno que se transforma en fibrina y acelera la cicatrización de las heridas.^{3, 14}

Estadísticamente no se han observado diferencias significativas en defectos de furca grado II tratados con PRP y desbridamiento por colgajo, también se ha mostrado ineficiente para la lograr la regeneración periodontal, por lo que ha suscitado controversia con respecto a si las cantidades contenidas de factores de crecimiento en la suspensión son suficientes para lograr resultados clínicos cuantificables, por ejemplo la cantidad contenida de PDGF en el PRP es de 314,1ng/ml mientras que la de factor de crecimiento derivado de plaquetas BB en GEM 21S® es de 0,3mg/ml, es decir, aproximadamente 1000 veces más alta que en el plasma rico en plaquetas.¹⁴

6.3.1. Indicaciones propuestas para el plasma rico en plaquetas

1. Crecimiento y maduración ósea
2. Estabilización de injertos
3. Sellado de heridas (aproximación de colgajos)
4. Cicatrización de heridas (regeneración de tejidos blandos)
5. Hemostasia (detención del sangrado capilar y de potenciales hematomas)
6. Implantología
7. Elevación de seno
8. Áreas post extracción

9. Defectos periodontales acompañado de un injerto óseo²²

6.3.2. Contraindicaciones

1. Pacientes con cáncer o lesiones precancerosas
2. Pacientes con lesiones cancerosas con capacidad de metástasis
3. Trombocitopatías
4. Síndrome de Pool de depósito
5. Tromboastenia de Glanzmann
6. Bernard Soulier
7. Trombocitopenias severas²⁶

6.3.3. Ventajas

- No existe el riesgo de transmisión de enfermedades ya que es autólogo
- Sin efecto antigénico
- Tiene efecto hemostático
- No es tóxico

6.3.4. Desventajas

- Posible metástasis y carcinogénesis por la sobreexpresión de receptores para los factores de crecimiento en las células tumorales.
- Transmisión de patógenos por contaminación durante o después del procedimiento de obtención del material, o por el uso de trombina bovina para su aplicación.²⁷

6.4. Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son polipéptidos biológicamente activos, pueden poseer numerosos o escasos receptores en las células.

La respuesta de las células diana a éstos depende de la expresión de sus receptores específicos, estos receptores transmembrana son antígenos que en unión a sus respectivos factores de crecimiento, regulan los genes implicados en el crecimiento celular, la cicatrización de heridas y la regeneración, tienen un papel esencial en la migración, angiogénesis, movilidad, contractilidad, diferenciación, proliferación celular y la producción de la matriz extracelular, son sintetizados como precursores y se activan por medio de proteólisis (tabla 2).^{3, 5, 14, 21,28}

Pueden clasificarse según su especificidad en amplia o reducida, los factores con especificidad amplia como el PDGF y el EGF actúan sobre un gran número de células, por ejemplo fibroblastos, fibras musculares lisas, células neurogliales, células epiteliales y no epiteliales, los de especificidad reducida actúan en número más reducido de células como la eritropoyetina que sólo induce la proliferación de los precursores de los hematíes.²¹

Entre las células que producen factores de crecimiento están los fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales y leucocitos (monocitos y macrófagos) y se almacenan en otros sitios, como los gránulos α de las plaquetas y adheridos a la matriz ósea en el hueso.²¹

Tabla 2: Factores de crecimiento implicados en la cicatrización de las heridas ⁵			
FACTOR DE CRECIMIENTO	SIMBOLO	FUENTE	FUNCIONES
Factor de crecimiento epidérmico α	EGF	Plaquetas, macrófagos, saliva, orina, Leche, plasma	Mitogénico para los queratinocitos y fibroblastos; estimula la migración de los queratinocitos y la formación de tejido de granulación
Factor de crecimiento transformante α	TGF- α	Macrófagos, linfocitos T, queratinocitos y muchos tejidos.	Parecido a EFG; estimula la replicación de los hepatocitos y de la mayor parte de las células epiteliales
Factor de crecimiento	HB-EGF	Macrófagos, células	Replicación de queratinocitos

epidermicoligadora de heparina		mesenquimatosas	
Factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión	HGF	Células mesenquimatosas	Induce la proliferación de los hepatocitos, las células epiteliales y las células endoteliales; aumenta la motilidad celular, replicación de queratinocitos
Factor de crecimiento endotelial vascular (isoformas A, B, C, D)	VEGF	Muchos tipos celulares	Aumento de la permeabilidad vascular; mitogénico para las células endoteliales, angiogenesis
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (isoformas A, B, C, D)	PDGF	Plaquetas, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células musculares lisas	Quimiotáctico para los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, fibroblastos y células musculares lisas: activa los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y fibroblastos; mitogénico para los fibroblastos, células endoteliales y células musculares lisas; estimula la producción de metaloproteinasas, fibronectina y hialuronato; estimula la angiogénesis y la contracción de la herida
Factor de crecimiento de fibroblastos 1 (ácido), 2 (básico) y familia	FGF	Macrófagos, mastocitos, linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos	Quimiotáctico para los fibroblastos; mitogénico para los fibroblastos y queratinocitos; estimula la migración de queratinocitos; angiogénesis, contracción de la herida y depósito de matriz.
Factor de crecimiento transformante β (isoformas 1, 2, 3); otros miembros de la familia son BMP y activina	TGF- β	Plaquetas, linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células musculares lisas, fibroblastos	Quimiotáctico para los PMN, macrófagos, linfocitos, fibroblastos y células musculares lisas; estimula la síntesis de inhibidor tisular de metaloproteinasas de la matriz, la angiogénesis y la fibroplasia; inhibe la producción de MMP y la proliferación de queratinocitos
Factor de crecimiento de los queratinocitos (llamado también FGF-7)	KGF	Fibroblastos	Estimula la migración de queratinocitos, la proliferación y diferenciación.
Factor de necrosis tumoral	TNF	Macrófagos, mastocitos, linfocitos T	Activa los macrófagos; regula otras citosinas; múltiples funciones
BMP, proteínas morfogenéticas óseas, HA, hialuronato; MMP, metaloproteinasas de la matriz; PMN, leucocitos polimorfonucleares; TIMP, inhibidor tisular de MMP. ⁶			

6.5. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)

Todos los factores de crecimiento son importantes debido a que participan en el crecimiento y desarrollo.

El PDGF fue encontrado por primera vez en las plaquetas de ahí deriva su nombre (fig.4); es una glicoproteína dimérica altamente básica, es producido por macrófagos activados, células endoteliales, osteoblastos, condrocitos, células musculares lisas y muchas células neoplásicas, existen tres isoformas con actividad biológica, A y B combinadas de forma homodimérica y una heterodimérica, las ultimas formas descritas PDFG-CC y PDGF-DD requieren de una degradación extracelular para liberar el factor de crecimiento.^{5,26}

PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB; las dos últimas se encuentran en los gránulos alfa de las plaquetas donde se liberan una vez que estas se han adherido a las paredes de los vasos lesionados, mientras que la forma PDGF-AA está contenida en las células no estimuladas del linaje osteoblastico.²⁹

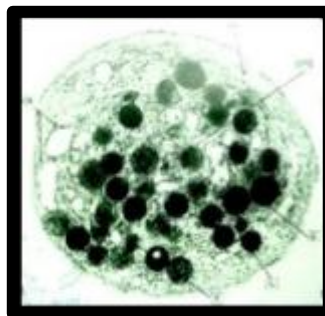


Fig. 4 Plaqueta en la que se observan los gránulos alfa más densos que contienen los factores de crecimiento y beta menos densos³⁰

Todas las isoformas se unen a dos receptores que se encuentran en la superficie de las células llamados PDGF α y PDGF β .⁵

Desde la vida embrionaria juega un papel importante en el desarrollo de órganos y tejidos, los receptores de PDGF se encuentran en las células mesenquimales en todo el embrión, mientras que sus ligandos se producen en células epiteliales y endoteliales, es esencial para la inducción del mesodermo, el desarrollo de la cresta neural, patrón de extremidades, las interacciones entre el epitelio y el mesénquima, formación de miotomas en las primeras etapas de la embriogénesis, también en el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central, mioblastos, oligodendrocitos, vasos sanguíneos, células mesangiales de los glomérulos renales y células del músculo y pulmón. Una interrupción en la señalización del PDGF es letal en más del 50% de la vida perinatal.²⁹

En la regeneración ósea después del nacimiento el PDGF induce la proliferación de las células mesenquimatosas indiferenciadas, favorece la cicatrización y remodelado del hueso cuando éste ha sufrido trauma o infección, condiciona la migración y proliferación de fibroblastos, células musculares lisas y monocitos hacia las heridas cutáneas a las áreas de inflamación y cicatrización.⁵

En el proceso de cicatrización induce la mitogénesis, angiogénesis, producción de proteínas de la matriz extracelular, quimiotaxis de fibroblastos, monocitos y macrófagos; estimula la fagocitosis en neutrófilos y monocitos. También estimula la producción de fibronectina (una molécula de adhesión celular utilizada durante la proliferación y migración celular en la cicatrización), ácido hialurónico y colágeno tipo I.^{21, 27}

El ligamento periodontal contiene poblaciones de células heterogéneas, algunos investigadores predijeron la existencia de células progenitoras que podían diferenciarse; estudios recientes confirmaron que algunas células dentro de ligamento periodontal expresan STRO-1 y CD146, que son marcadores de las células madre mesenquimales.¹⁴

Uno de los métodos fisiológicos más eficaces para estimular a las células madre progenitoras, es la utilización de citoquinas o factores de crecimiento.¹⁴ Algunos investigadores han tratado de acelerar la regeneración de los tejidos periodontales mediante la aplicación tópica de citoquinas para estimular la proliferación y diferenciación de las células mesenquimales no diferenciadas, en células que forman los tejidos duros, como osteoblastos y cementoblastos.¹⁴

7. REGENERACIÓN DE TEJIDOS UTILIZANDO FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS RECOMBINANTE Y FOSFATO BETA TRICÁLCICO.

El uso del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y sus posibles aplicaciones han sido ampliamente estudiadas. Su seguridad fue demostrada en múltiples ensayos clínicos que demostraron su capacidad y seguridad para regenerar tejidos blandos, y a la experiencia de más de cinco años en el mercado aprobado por la FDA como un medicamento (Regranex[®]) recetado para el tratamiento de las úlceras profundas del pie diabético por neuropatías.^{14, 19, 28}

El rhPDGF también ha sido ampliamente probado en estudios preclínicos para la lograr la regeneración ósea, los resultados mostraron que tiene ese potencial, por ejemplo: un estudio en conejos a los que se realizó osteotomía tibial utilizando PDGF como adjunto, mostraron una tasa elevada de reparación de las fracturas en los sitios tratados, comparados con el grupo control; en otro estudio en el que se trataron animales con osteoporosis, se inyectó rhPDGF de forma sistémica, el análisis de densitometría ósea y la tomografía mostraron que la inyección periódica de rhPDGF aumentó sustancialmente la densidad ósea en los huesos largos y en la columna vertebral.^{19, 28}

A finales de la década de los 80, Lynch y cols., descubrieron por primera vez en un estudio en animales, que el PDGF favorece la regeneración de los tejidos periodontales, que incluyen hueso, cemento y ligamento periodontal.¹⁹

Los análisis in vitro demostraron que el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) mejora la angiogénesis y tiene efecto mitógeno y quimiotáctico para los fibroblastos del ligamento periodontal, cementoblastos y osteoblastos (tabla 3).^{14,19}

Tabla 3. Efectos de los factores de crecimiento sobre los fibroblastos del ligamento periodontal.³¹

Factor de crecimiento	Quimiotaxis	Proliferación	Síntesis de colágeno	Diferenciación
PDGF	Fuerte	fuerte	moderado	No determinado
EGF	Leve	leve	inhibitorio	inhibitorio
TGF-β	ninguno	inhibitorio	moderado	No determinado
IGF-I	Fuerte	fuerte	ninguno	Fuerte
PDGF+IGF-I	Fuerte	fuerte	No determinado	No determinado

Simion y cols. 2006, Llevaron a cabo un estudio en perros de caza, cuyo objetivo principal fue evaluar el resultado del aumento óseo vertical después de la aplicación de rhPDGF combinado con un bloque de hueso bovino desproteinizado. Se crearon defectos óseos severos mediante la extracción de los premolares mandibulares, de forma bilateral, dando lugar a defectos de entre 7 y 10mm apico-coronal y 30mm mesio-distal.

Las zonas fueron tratadas con los siguientes protocolos

1. Bloques de hueso bovino inorgánico cubiertos con una membrana de colágeno
2. Bloques de hueso bovino inorgánico con rhPDGF-BB
3. Bloques de hueso bovino inorgánico infundidos con rhPDGF-BB cubiertos con una membrana de colágeno

En todos los casos el injerto fue fijado con implantes de titanio, después de 4 meses los animales fueron sacrificados. Este estudio demostró que el injerto de hueso bovino inorgánico embebido en rhPDGF-BB mejoro de forma significativa la formación de hueso y la cicatrización del tejido gingival en los defectos, el análisis radiológico e histológico indico que se obtuvo una mayor

regeneración ósea en los sitios embebidos con el rhPDGF sin la membrana de colágeno.³²

Lynch y cols. 1989, realizaron un estudio en primates que revelo que el PDGF solo había sido efectivo combinado con el IGF y después de tres meses de su aplicación; el relleno óseo obtenido no era significativo comparado con el grupo control.¹⁴

Howelly cols.1997, realizaron el primer ensayo clínico en humanos enfocado a la terapia periodontal, se realizó en 38 pacientes con periodontitis de moderada a severa, con una combinación de PDGF y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) los defectos fueron tratados con dosis bajas de 50 µg/ml y dosis altas de 150 µg/ml, la evaluación se hizo a los nueve meses obteniendo 2.08 mm de nueva formación de hueso alveolar en sentido vertical y un relleno óseo de 42.3% comparado con 0.75mm y un relleno de 18.5% en el grupo control.¹⁴

Para superar algunas limitaciones presentadas en otras terapias, los avances en la tecnología recombinante permitieron sintetizar proteínas de una manera controlada que permite la producción de moléculas concentradas y purificadas en grandes cantidades.¹⁹

Con base en los principios de ingeniería de tejidos el uso de factores de crecimiento combinados con matrices (autoinjerto, aloinjerto, xenoinjerto, o una matriz sintética, tales como β -TCP) fue propuesto, éstas proporcionan una base para apoyar la proliferación y unión de las células en el sitio tratado, facilita la estabilización del coágulo sanguíneo e impide el colapso del tejido sobre el defecto, todo esto es esencial en las etapas iniciales de la regeneración, el fosfato beta tricálcico (β -TCP) es una matriz porosa,

purificada, policristalina de fosfato de calcio Ca/PO_4 , en una relación similar a la del hueso, estudios clínicos respaldan su seguridad desde hace más de 25 años, es absorbible (sustituido por hueso del huésped) en distintas partes del cuerpo, el β -TCP también es utilizado como portador para el rhPDGF-BB.^{4,19,33,34}

Nevins y cols., 2003, hicieron una hipótesis en la que la capacidad del PDGF de estimular a las células del ligamento periodontal y a las células óseas combinado con un aloinjerto, podía inducir la regeneración de los tejidos periodontales en defectos infraóseos y de furcación grado II en humanos, para ello seleccionaron 9 pacientes que presentaban periodontitis avanzada y que tuvieran al menos un diente con indicación para extracción debido al extenso defecto óseo, pacientes con lesiones de furcación grado II también se incluyeron, se hizo una muesca en el calculo para tomarla como referencia, los defectos fueron desbridados y tratados con hueso desmineralizado seco-congelado y rhPDGF-BB en concentraciones de 0.5mg/ml, 1mg/ml y 5mg/ml, el grupo control fue tratado con hueso bovino inorgánico en colágeno y una membrana de colágeno, las mediciones de los tejidos mucogingivales y hueso fueron tomadas previamente y periódicamente hasta los 9 meses en los que los dientes fueron retirados en bloque para su análisis histológico, los resultados del estudio indicaron mejoras sustanciales en hueso horizontal y vertical en todos los sitios tratados con rhPDGF-BB, una mejora en la adherencia epitelial en defectos óseos interproximales y defectos de furcación de clase II, la evaluación histológica reveló la regeneración de nuevo hueso, cemento y la formación de ligamento periodontal, este fue el primer estudio que informó clara evidencia histológica de la regeneración periodontal en defectos de furcación de clase II en humanos, usando este método. Las concentraciones de rhPDGF fueron bien toleradas y sin efectos adversos.³⁵

Nevins y cols, 2005, Realizaron un estudio, prospectivo, controlado, aleatorizado, triple ciego con 180 pacientes, cuyo fin era evaluar la seguridad y eficacia del PDGF recombinante (sintético) purificado, para ello utilizaron dos concentraciones de PDGF mas una matriz de fosfato beta tricálcico (β -TCP), las concentraciones fueron de 0,03 % (0,3 mg / ml) y 0,1 % (1,0 mg /ml).⁴

Los participantes en este estudio fueron hombres y mujeres con un rango de edad de entre 25 y 75 años, todos con un defecto periodontal interproximal que requería tratamiento quirúrgico. Otros criterios de inclusión fueron:

- Profundidad al sondeo mayor o igual a 7mm al inicio del estudio
- Defecto vertical de hueso igual o mayor a 4mm con al menos una pared intacta.
- Suficiente tejido queratinizado para permitir que el tejido cubriera adecuadamente el defecto.
- Una base radiográfica de 3 mm coronal al ápice del diente
- Sin evidencia de periodontitis agresiva localizada
- Se permitió a fumadores el máximo de 1 cajetilla al día

Criterios de exclusión

- Pacientes con inadecuada higiene oral
- Mujeres embarazadas o que pretendieran quedar embarazadas durante el periodo de estudio
- Pacientes con historia de cáncer oral en los últimos 6 meses
- Pacientes con VIH
- Dientes con movilidad grado II
- Dientes con defectos de furcación clase III
- Signos clínicos o radiográficos de infección aguda en el sitio quirúrgico

- Presencia de patología periapical
- Fractura radicular
- Irregularidades severas de la raíz, perlas de cemento, lesiones cariosas en la unión cemento-esmalte o en la superficie de la raíz
- Restauraciones subgingivales o con márgenes abiertos
- Historia de 6 meses recientes de uso frecuente de pipa, tabaco masticable, o de más de 20 cigarros al día
- Alergia a los productos derivados de la levadura

Se formaron tres grupos

Grupo 1: β -TCP con 0.3mg/ml de rhPDGF-BB

Grupo 2: β -TCP con 1.0mg/ml de rhPDGF-BB

Grupo 3: β -TCP con tampón solo (grupo control)

Las mediciones realizadas incluyeron niveles de inserción clínica (CAL), recesiones gingivales (RG), nivel del hueso (LBG) y el porcentaje de llenado óseo (% GC) mediante radiografías.

La ganancia de inserción clínica a los 3 meses fue de 3.8mm contra 3.3, a los 6 meses el nivel del hueso fue de 2.6mm contra 0.9, el llenado óseo fue de 57% versus 18% en los grupos 1 y 3 respectivamente, la ganancia en inserción se mantuvo favoreciendo al grupo 1 quedando en 3.8mm contra 3.5mm, las recesiones gingivales disminuyeron durante los primeros 3 meses en el grupo 1 y se mantuvieron sin cambios a los 6 meses, mientras que en el grupo 3, las recesiones disminuyeron a los 6 meses.⁴

Resultados

- Crecimiento del nivel de hueso

Grupo 1: 2.6mm \pm 0.2mm

Grupo 2: 1.5mm \pm 0.2mm

Grupo 3: 0.9mm \pm 0.1mm

- Porcentaje de llenado óseo

Grupo 1: 57% \pm 6%

Grupo 2: 34% \pm 4%

Grupo 3: 18% \pm 6%

- Porcentaje de llenado óseo en fumadores

Grupo 1: 39%

Grupo 2: 29%

Grupo 3: 25%

- Porcentaje de llenado óseo en no fumadores

Grupo 1: 60%

Grupo 2: 36%

Grupo 3: 16%⁴

Con estos resultados se comprobó la seguridad y eficacia de esta combinación en defectos periodontales, ganancia en el nivel de inserción, reducción de las recesiones y un aumento del llenado óseo comparado con

el β -TCP solo, otro hallazgo es que una concentración mayor no mejora los resultados, este efecto también es observado en otras citoquinas en las que la relación dosis-respuesta produce una forma de campana, en el que una dosis baja es ineficaz, la dosis adecuada proporciona la respuesta biológica deseada y una dosis alta puede ser letal, un ejemplo es el de la insulina; en este estudio la dosis mayor no mostro ningún efecto adverso.⁴

Basándose en esos datos la FDA aprobó la combinación de 0,03 % de factor de crecimiento derivado de las plaquetas BB más fosfato beta tricálcico y está disponible como un producto médico para la regeneración periodontal GEM 21S® (Fig.5-7) .¹⁴

7.1. Indicaciones para GEM 21S®

- Defectos periodontales intraóseos
- Defectos de furcacion
- Recesiones gingivales asociadas a defectos periodontales³⁸

7.2. Contraindicaciones

- Infecciones agudas no tratadas en el lugar de la cirugía
- Presencia de neoplasia maligna en el sitio quirúrgico
- Los pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto (β -TCP o rhPDGF -BB)
- Cuando no es posible lograr la cobertura del defecto con tejido blando¹⁶



Fig. 5 cortesía de la Dra. Guadalupe Marín Fig. 6 cortesía de la Dra. Guadalupe Marín



Fig.7 cortesía de la Dra. Guadalupe Marín

Nevins y cols, 2006, proporcionaron un informe posterior al estudio, en el que se dio seguimiento a cuatro pacientes (los casos más significativos del ensayo) a los 18 y 24 meses, para evaluar la capacidad sostenida de los resultados iniciales.³⁶

RESULTADOS

Paciente 1, β -TCP con 1.0mg/ml de rhPDGF-BB

	Profundidad al sondeo mm	Nivel de inserción clínica	Ganancia ósea lineal	% de llenado óseo
Inicio	13	13		
6 meses	4	4	4.98	46
12 meses	6	5	7.0	64
24 meses	4	4	5.62	89

Paciente 2, β -TCP con 0.3mg/ml de rhPDGF-BB

	Profundidad al sondeo mm	Nivel de inserción clínica	Ganancia ósea lineal	% de llenado óseo
Inicio	9	11		
6 meses	3	5	4.11	65
12 meses	3	5	4.79	75
24 meses	3	5	6.29	99

Paciente 3, β -TCP con 0.3mg/ml de rhPDGF-BB

	Profundidad al sondeo mm	Nivel de inserción clínica	Ganancia ósea lineal	% de llenado óseo
Inicio	8	11		
6 meses	3	6	5.11	81
12 meses	3	6	5.97	94
24 meses	3	6	8.44	77

Paciente 4, β -TCP con 0.3mg/ml de rhPDGF-BB

	Profundidad al sondeo mm	Nivel de inserción clínica	Ganancia ósea lineal	% de llenado óseo
Inicio	11	11		
6 meses	4	4	5.36	93
12 meses	NA	NA	NA	NA
21 meses	3*	6*	6.72*	88*

* Las medidas fueron tomadas a los 21 meses, NA, no disponible³³

Entre los 6 y 12 meses se observaron cambios en el llenado óseo, el defecto se tornó más radiopaco y el trabeculado más evidente, indicando maduración ósea, lo que significa que el hueso receptor continuaba siendo depositado y mineralizado mientras que la matriz de β -TCP era remplazada. Este patrón

continuó entre los 9 y 12 meses con una mezcla de hueso del huésped y de la matriz sintética que rodeaban al defecto original. Estos resultados muestran que las ganancias en el aumento de inserción clínica son estables, en cuanto al porcentaje de llenado óseo y la ganancia del nivel óseo, se puede esperar un aumento de éstas tras el postoperatorio inicial a los 6 meses.³⁶

Ridgway y cols, 2008, realizaron un estudio histológico en 8 pacientes utilizando rhPDGF-BB + β -TCP; éste es el último medio para medir la presencia y nivel de regeneración.

Los pacientes tenían una edad de entre 36 y 68 años con periodontitis generalizada severa, evidencia radiográfica de pérdida de hueso severa, mal pronóstico periodontal, los dientes con posibilidad de ser restaurados protésicamente fueron tratados, se seleccionaron 2 dientes por paciente, se realizó ajuste oclusal en los casos necesarios, no se removió el calculo subgingival, se midieron niveles de inserción y recesiones.

En el procedimiento quirúrgico se hizo una muesca sobre el calculo para usarla como punto de referencia para la regeneración, se colocó en cada paciente, en un diente 0,3 mg / ml de rh PDGF-BB + β -TCP y en otro 1,0 mg / ml de rhPDGF-BB + β -TCP. Las biopsias se tomaron a los 180 días en bloque, previa toma de nivel de inserción y recesiones.

Resultados clínicos

Concentración de β -TCP con 0.3mg/ml de rhPDGF-BB

- Profundidad del sondaje: 8.8mm versus 4.2mm, ganancia 4.6mm
- Recesiones: 1.8mm versus 3.1mm, ganancia 1.3mm
- Nivel de inserción clínica: 10.4 versus 7.3mm, ganancia 3.1mm

Concentración de 1,0 mg / ml de rh PDGF-BB + β -TCP

- Profundidad del sondaje: 8.4mm versus 4.1mm, ganancia 4.3mm
- Recesiones: 1.4mm versus 2.5mm ganancia 1.1mm
- Nivel de inserción clínica: 9.8mm versus 6.6 mm ganancia 3.2mm

Resultados histológicos tablas 4 y 5.³⁴

Tabla

Tabla 4. Análisis histomorfométrico de β -TCP con 0.3mg/ml de rhPDGF-BB³⁴

Paciente	Sitio	Hueso	CT	PDL	CEM	JE	NAA	HISTOLOGIA
1	10D	1.23	0.78	1.23	1.77	+0.49	1.23	REG
2	21D	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.77	0.00	LJE
3	11M	1.12	0.38	1.12	1.22	+0.49	1.12	REG
4	27D	0.42	0.36	0.42	0.72	+0.78	0.42	REG
5	11M	0.00	2.16	0.00	2.16	-1.04	0.00	NA
6	9M	0.82	2.57	0.25	0.25	+1.84	0.25	REG
7	28D	1.84	1.63	1.51	1.51	+1.28	1.51	REG
8	27D	0.00	0.65	0.00	0.00	-1.06	0.00	NA

Tabla 5. Análisis histomorfométrico de β -TCP con 1.0 mg/ml de rhPDGF-BB³⁴

Paciente	Sitio	Hueso	CT	PDL	CEM	JE	NAA	HISTOLOGIA
1	7M	0.00	0.00	0.00	0.00	-3.51	0.00	LJE
2	22D	4.94	1.34	1.04	1.04	-2.57	1.04	REG
3	6D	0.84	1.60	0.84	1.79	-2.06	0.84	REG
4	6M	5.40	1.13	1.62	1.62	-2.27	1.62	REG
5	19D	1.37	1.00	1.87	1.87	-0.55	1.37	REG
6	20M	1.34	0.00	0.87	0.87	-1.17	0.87	REG
7	20D	1.64	0.67	0.93	0.93	-1.25	0.93	REG
8	13D	0.38	0.29	0.38	0.67	+0.29	0.38	REG

D = distal, M = mesial; CT = nuevo tejido conectivo; PDL = nuevo ligamento periodontal; CEM = nuevo cemento; JE = ubicación del epitelio de unión por encima de (+) o por debajo (-) de la cresta alveolar; NAA = nuevo aparato de inserción (compuesto por hueso nuevo, nuevo CEM, y nuevo PDL); REG = regeneración; NA = nueva inserción ; LJE = epitelio de unión largo.

Los resultados de este estudio demostraron que la regeneración es posible con ambas concentraciones de rhPDGF-BB más β -TCP.³⁴

Sarment y cols. 2006, evaluaron la liberación en el líquido crevicular de piridinolina reticulado telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP), que es un marcador de la actividad de recambio óseo, después de aplicar rhPDGF-BB. Se ha demostrado que el ICTP está involucrado en el recambio óseo en una variedad de situaciones clínicas, tales como la osteoporosis y durante la remodelación ósea periodontal, el colágeno tipo I constituye cerca del 90% de la matriz orgánica del hueso y es el más abundante. El estudio fue realizado en 47 pacientes que presentaban enfermedad periodontal severa, y defectos periodontales graves, seguidos durante 24 semanas, se siguieron tres protocolos:³⁷

Grupo A: β -TCP solo, 15 pacientes grupo control

Grupo B: rhPDGF-BB (0.3mg/ml)+ β -TCP, 14 pacientes

Grupo c: rhPDGF-BB (1.0mg/ml)+ β -TCP, 18 pacientes.

Las muestras de líquido crevicular se tomaron: antes del procedimiento quirúrgico y a las semanas 3, 6, 12, 18 y 24 después de la cirugía reconstructiva.

Las muestras fueron recolectadas en el surco gingival con tiras de metilcelulosa estériles.

Los resultados demostraron que se obtuvo un aumento directo de ICTP de forma temprana y hasta las 6 semanas en los grupos tratados con rhPDGF-BB.³⁷

McGuire y cols, 2009. Evaluaron el efecto del injerto conectivo subepitelial (CTG) y rh PDGF-BB con fosfato beta tricálcico en recesiones gingivales mediante análisis histológico y tomografía microcomputarizada.³⁸

Los defectos fueron creados quirúrgicamente en premolares con indicación para su extracción de dos pacientes que recibirían tratamiento de ortodoncia; 4 de los premolares fueron tratados con rh PDGF-BB y β -TCP y 2 con CTG, 9 meses después se obtuvieron las biopsias en bloque.³⁸

Resultados

Nueve meses después de la corrección de los defectos se logró 100% de la cobertura radicular en los 6 sitios restableciendo función y estética de los tejidos mucogingivales, sin embargo, el análisis histológico y la tomografía computarizada mostraron diferencias en los sitios tratados con rhPDGF-BB y β -TCP, y con CTG.³⁸

Ningún sitio tratado con CTG mostro evidencia de regeneración periodontal, solo un epitelio de unión largo, un diente manifestó resorción de dentina, sin embargo, no pudo determinarse si fue consecuencia del CTG; los sitios tratados con rhPDGF-BB y β -TCP mostraron signos de regeneración de cemento, ligamento periodontal, y de hueso alveolar. Dentro de una de las muescas de referencia, se pudo observar la regeneración de cemento en distintas etapas, se observaron cementoblastos con intensa actividad celular con la formación de cementoide no mineralizado junto a cementoide recién formado y mineralizado. En una muesca se observaron fibras de sharpey unidas a cemento recién formado y hueso.³⁸

Bradley y cols.2010, presentaron una serie de casos en los que evaluaron histológicamente la regeneración obtenida de rhPDGF-BB con hueso bovino desproteínizado y colágeno, y la otra con GEM 21S®. El tratamiento se

realizó en pacientes cuyos premolares estaban indicados para extracción y deseaban la colocación de un implante.³³

Doce premolares fueron elegidos al azar para recibir uno de los dos protocolos; después de extraer los dientes de forma atraumática, el alveolo fue desbridado y el hueso interradicular fue retirado. Los injertos fueron entregados a los profesionales en un godete y una jeringa que contenía una solución de rhPDGF-BB.³³

En el momento de la cirugía las partículas del β -TCP o el xenoinjerto fueron saturados con rhPDGF-BB (0.3mg/ml). Se añadieron en una jeringa 0.5ml de rhPDGF o, una porción de 0.5ml de colágeno que contiene el empaque del xenoinjerto, ambos empaquetados como el fabricante y los injertos fueron saturados durante 15 minutos, posteriormente los injertos fueron llevados a los alveolos.³³

Después de 3 meses las biopsias fueron tomadas de los sitios con una fresa de trepano y los implantes fueron colocados. Los resultados obtenidos mostraron hueso nuevo en la parte coronal del xenoinjerto comparado con el β -TCP, la mayor parte del hueso vital fue encontrado en la porción apical para ambos grupos, en el xenoinjerto el hueso parecía aposicionarse a éste, mientras que en los sitios con β -TCP el hueso parecía ser más un reemplazo del material injertado. El estudio histomorfométrico mostro que los sitios tratados con β -TCP formaron en promedio 21% de hueso nuevo con 24% de partículas residuales del injerto, en cuanto al xenoinjerto los promedios fueron de 24% de formación de hueso nuevo y 17 % de partículas residuales.³³

Se concluyó que ambas combinaciones proporcionan un porcentaje de llenado óseo similar.³³

Singh y col. 2012 realizaron una evaluación de los resultados clínicos del rh PDGF-BB con una matriz de beta fosfato tricálcico (GEM 21S[®]) junto con una membrana de colágeno en recesiones gingivales con un injerto desplazado coronal versus membrana de colágeno con injerto desplazado coronal.³⁹

Se seleccionaron 14 sitios en 7 pacientes con la modalidad de “boca dividida” y se dividieron en dos grupos

Grupo A: siete sitios fueron tratados con GEM 21S[®] (rhPDGF-BB con fosfato beta tricálcico), membrana de colágeno e injerto desplazado coronal.

Grupo B: Siete sitios fueron tratados con injerto desplazado coronal y una membrana de colágeno.

Los parámetros clínicos evaluados fueron:

1. Recesión gingival vertical (desde el punto de la férula de acrílico hasta el margen gingival vestibular)
2. El nivel de inserción clínica
3. Profundidad al sondeo
4. Ancho del tejido queratinizado

En la fase quirúrgica del grupo A se levantó un colgajo trapecoidal con la base a 1mm del margen de la recesión con el fin de permitir el injerto desplazado coronal, todas las inserciones musculares presentes fueron eliminadas, las papilas fueron desepitelizadas y se realizó raspado y alisado a la raíz, posteriormente se acondiciono con EDTA durante 2 minutos y se irriego la zona con solución estéril, los restos del ligamento periodontal que quedaron en la zona coronal se conservaron.³⁹

La solución rh PDGF-BB se aplicó sobre la superficie expuesta de la raíz y sobre las fibras del ligamento coronal. Una pequeña cantidad de β -TCP se saturó con la solución de rhPDGF-BB y se colocó por debajo de la UAC, sobre la superficie de la raíz y se extendió aproximadamente 2 - 3 mm sobre el hueso adyacente. La membrana de colágeno también se saturó con la solución de rhPDGF-BB antes de su colocación y se suturo a la región papilar desepitelializada posteriormente el colgajo fue suturado.³⁹

El grupo B solo fue tratado con una membrana absorbible sobre la raíz y el colgajo desplazado coronal. Las mediciones clínicas se tomaron al primer, tercer y sexto mes.

Resultados tabla 6 y 7

Tabla 6³⁹

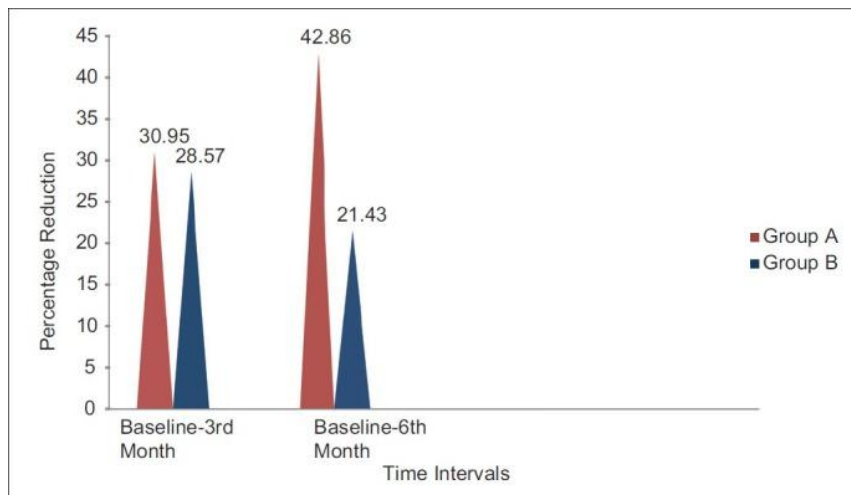
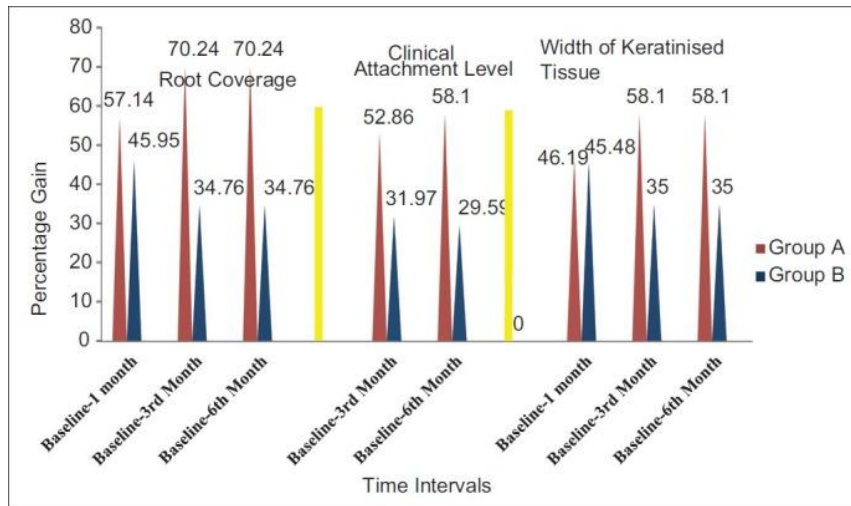


Tabla 7³⁹



Los autores concluyeron que no hubo una diferencia significativa en los resultados de ambos grupos salvo en la cobertura de la raíz, que obtuvo mejores resultados en el grupo A, sin embargo, la muestra fue pequeña y a corto plazo.³⁹

Thakare y cols. 2013, presentaron una serie de casos de tres pacientes para evaluar el rhPDGF-BB con β -TCP en defectos infraóseos.⁴⁰

Los pacientes fueron instruidos en su higiene oral y recibieron el tratamiento periodontal inicial con raspados y alisados radiculares. Seis semanas después se tomaron radiografías y mediciones incluyendo la profundidad al sondaje (PPD), pérdida de inserción clínica (CAL), recesiones gingivales (RG) y profundidad del defecto óseo (DD).⁴⁰

En el procedimiento quirúrgico se levantó un colgajo de espesor total, se desbrido la zona, el hueso fue cribado para obtener sangrado medular, las partículas de fosfato beta tricálcico se hidrataron con 0,3 mg / ml de rh-

PDGF-BB del sistema (GEM 21S®) y fueron llevadas a los defectos óseos a nivel de la pared ósea más coronal y la herida fue suturada.⁴⁰

El seguimiento se obtuvo a los 6 meses en los que se tomaron las mediciones clínicas y radiográficas obteniendo:

Caso 1. Paciente femenina de 35 años de edad

PPD: 9.8mm vs. 3.2mm

CAL: 12mm vs. 5.4mm

GR: 2.2mm vs. 2.2mm

DD: 4mm vs. 0mm

Caso 2. Paciente de sexo masculino de 40 años

PPD: 6.2mm vs. 3mm

CAL: 6.2mm vs. 3mm

GR: 0mm vs. 0mm

DD: 3mm vs. 0mm

Caso 3. Paciente de sexo masculino 38 años de edad

PPD: 5.8mm vs. 2.8mm

CAL: 5.8mm vs. 3.6mm

GR: 0 vs. 0.8mm

DD: 5mm vs. 1mm

Los resultados probaron la eficacia del rhPDGF-BB con β -TCP; en los pacientes 1 y 2 se obtuvo el 100% de llenado óseo mientras que con el 3 80%.⁴⁰

Nevins y cols. 2009, realizaron un estudio piloto con el fin de evaluar si el sustituto óseo de colágeno mineralizado (MCBS) combinado con el factor de

crecimiento derivado de plaquetas humano recombinante (0,3 mg/ml) podría generar hueso viable y adecuado después de la extracción a los 4 o 6 meses en una zona que presentaba un defecto en la pared bucal, para dar cabida a la colocación de un implante, en 8 pacientes.⁴¹

La variable de resultado primaria fue la calidad del hueso, mediante la evaluación con tomografía microcomputarizada y análisis histológico. Las variables secundarias fueron la calidad y cantidad del hueso observados de forma clínica y radiográfica, y por la estabilidad primaria de los implantes en el momento de la colocación.⁴¹

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con edades de entre 18 y 70 años
- Que tuvieran un diente con indicación para extracción con hueso > a 4 mm desde el ápice del diente a la cresta alveolar y > a 2 mm de hueso desde el ápice del diente al piso del seno maxilar.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con sinusitis aguda
- Mujeres embarazadas
- Pacientes con trastornos metabólicos
- Pacientes con trastornos óseos
- Pacientes fumadores

Se tomaron 3 mediciones del defecto en cada extracción

1: desde el ápice del diente a la parte más coronal de la cresta

2: pérdida de la tabla vestibular (desde el punto más coronal de la cresta ósea y horizontal a esta)

3: el punto más ancho del defecto

El alveolo fue llenado después de la extracción con MCBS (Bio-Oss colágeno) hidratado con rhPDGF-BB de GEM 21S[®], que se colocó en relación: 250 mg MCBS/0.5ml rhPDGF-BB y condensado para lograr la estabilidad de las partículas del material.⁴¹

A los 4 y a los 6 meses se realizaron las trepanaciones para colocar los implantes, de los sitios tomados se realizaron biopsias que revelaron que se había obtenido una buena cantidad de hueso, las partículas de MCBS apenas eran perceptibles, histológicamente las partículas de MCBS estaban rodeadas de nuevo hueso.⁴¹

Resultados histomorfométricos

Grupo 1 (a los 4 meses)

- Hueso nuevo: 23,2% ± 3,2%
- MCBS residuales: 9,5% ± 9,1%
- Tejidos blandos: 67.3% ± 11.6%

Grupo 2 (a los 6 meses)

- Hueso nuevo: 18,2% ± 2,1%
- MCBS residuales: 17,1% ± 7,0%
- Tejidos blandos: 64,7% ± 7,1%

Este informe demuestra el potencial de rhPDGF-BB combinado con MCBS para proporcionar la regeneración post extracción de zonas con defectos en

la pared vestibular. Los resultados clínicos a los 4 y 6 meses revelaron la conservación de la cresta por lo que los implantes pudieron colocarse en todos los sitios, el hueso en ambos grupos era idéntico por lo que el tiempo de tratamiento para la colocación de implantes podía acortarse a 4 meses.⁴¹

7.3. rhPDGF-BB con xenoinjerto

Simion y cols. 2007 presentaron el reporte de dos casos de aumento tridimensional de la cresta alveolar utilizando rhPDGF-BB con un xenoinjerto.⁴²

El primer paciente fue una mujer de 65 años que se presentó para la colocación de implantes osteointegrados en el cuadrante inferior izquierdo (zona de premolares y molares), sin embargo las radiografías y tomografía revelaron que el volumen óseo era insuficiente para la colocación de los implantes por lo que se indicó la colocación de un injerto (Fig.8).⁴²

Después de anestesiarse y realizar las incisiones se levantó el colgajo, el hueso fue cureteado y cribado para promover su sangrado, posteriormente se utilizó un injerto bovino desproteinizado en bloque, embebido en rhPDGF-BB, fijado a la cresta con dos tornillos con el objetivo de tener un aumento de hueso horizontal (Fig. 9).⁴²

A los cinco meses se retiraron los tornillos, las radiografías tomadas previamente mostraron que el injerto se había integrado al hueso basal, por lo que se procedió a colocar 3 implantes en las zonas de ambos premolares y primer molar (Fig.10 y 11); se tomaron biopsias del hueso en el momento de la trepanación con fresas trepano para el análisis histológico.⁴²

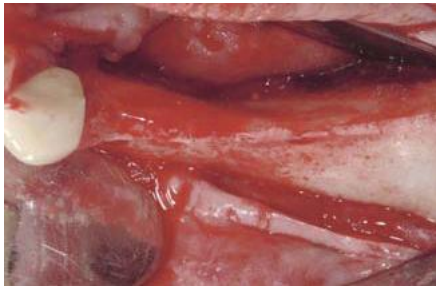


Fig.8⁴²

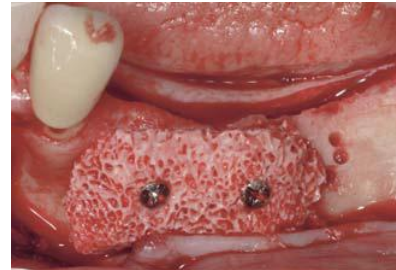


Fig.9⁴²



Fig.10⁴²



Fig.11⁴²

Resultado histológico

El examen histológico demostró la formación activa de nuevo hueso en todo el trabeculado bovino, se encontraron lagunas de resorción en el injerto con hueso en formación, se observaron áreas alternadas de mineralización y desmineralización, lo que significa que el hueso se encontraba con una intensa actividad celular (Fig. 12 y 13).⁴²

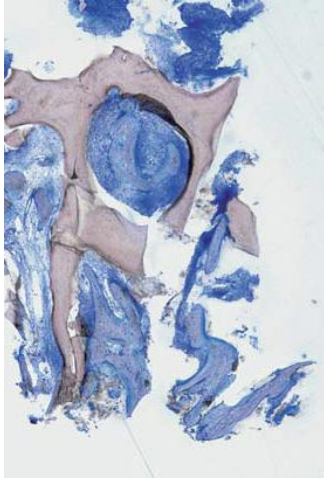


Fig.12⁴²

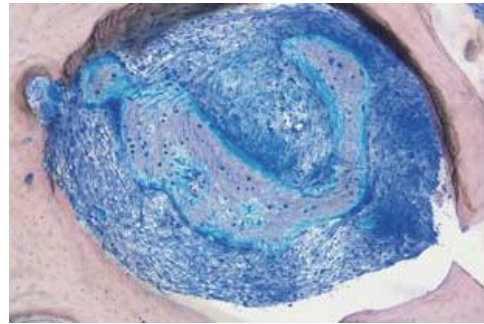


Fig.13⁴²

El segundo paciente fue un hombre de 60 años que requería de prótesis fija en el cuadrante inferior izquierdo, la zona mostraba un gran defecto vertical que se extendía 11mm, provocado por el fracaso de dos implantes previos correspondientes a las zonas de primer y segundo molar (Fig. 14 y 15).⁴²

El sitio fue cureteado y cribado para posteriormente colocar un xenoinjerto particulado incrustado en una matriz de colágena embebido en rhPDGF-BB y fijado a la cresta con un tornillo (Fig.16), una vez que la matriz fue hidratada presento un colapso en la zona lateral y sobre el defecto limitando el espacio.

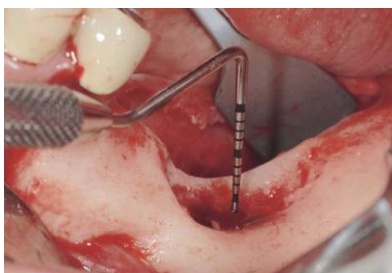


Fig.14⁴²

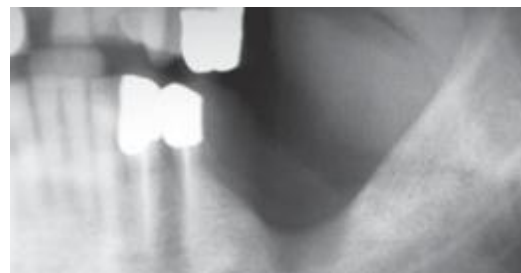


Fig.15⁴²

Cinco meses después el tornillo fue retirado observando una ganancia vertical de aproximadamente 8mm con un hueso clínicamente similar al de la zona (Fig.17), se realizó la trepanación para 3 implantes en zona de segundo premolar, primer y segundo molar (Fig.18), el hueso retirado con una fresa trepano fue utilizado para el análisis histológico.⁴²

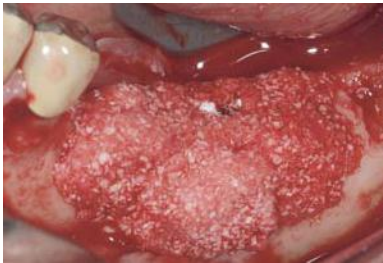


Fig.16⁴²



Fig.17⁴²

Resultado histológico

Las partículas del xenoinjerto habían sido totalmente integradas y se encontraban rodeadas de hueso recién formado con un alto grado de actividad celular, el trabeculado se observó maduro y bien mineralizado (Fig.19).⁴²



Fig.18⁴²

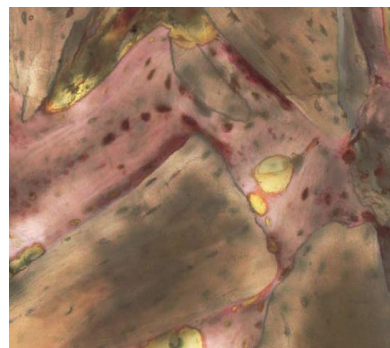


Fig.19⁴²

Rochietta y cols. 2007, realizaron un análisis de elementos mediante microscopia de electrones retrodispersados de hueso regenerado con rhPDGF-BB combinado con una matriz de hueso bovino desproteínizado de un estudio previo en perros; el hueso analizado se había regenerado de forma vertical y horizontal, el objetivo de este análisis fue comparar el peso porcentual y el volumen de las proporciones de calcio-fósforo del hueso regenerado y del hueso nativo, así como la naturaleza del contacto óseo con implantes de dos superficies diferentes.⁴³

El hueso analizado se obtuvo de un estudio previo en 6 perros de caza en el que se formaron 3 grupos:

- Grupo A: utilizaron un bloque de hueso bovino desproteínizado mas una barrera de colágeno
- Grupo B: se colocó un bloque de hueso bovino desproteínizado más rhPDGF-BB
- Grupo C: se utilizó un bloque de hueso bovino desproteínizado embebido en rhPDGF-BB con una membrana de colágeno.

Los bloques se fijaron con implantes de titanio la mitad de cada grupo con un implantes que tenían la superficie oxidada y la otra mitad con la superficie mecanizada.⁴³

El grupo A no mostro formación de hueso en el análisis histológico mientras que en el grupo B se observó un aumento considerable de volumen óseo regenerado, el grupo C mostro solo una delgada capa de tejido óseo regenerado.⁴³

Este análisis no mostro la calidad del hueso regenerado, lo que impide dar una predicción de la eficacia de la osteointegración de los implantes. Cuando la composición química y las propiedades físicas del hueso regenerado son idénticas al hueso nativo, la capacidad de predecir la eficacia a largo plazo de la osteointegración de los implantes se mejora significativamente.⁴³

Para este estudio se eligieron 10 especímenes de los grupos B y C de los que se incluyeron 4 de cada grupo, se observó hueso regenerado en múltiples etapas de maduración. El análisis espectral revelo la presencia de múltiples elementos (carbono, fosforo, nitrógeno, arsénico, magnesio, calcio), la composición del hueso nativo y del hueso regenerado en ambas superficies de implantes no mostraron diferencias significativas.⁴³

Concluyeron que la combinación de un xenoinjerto con rhPDGF-BB logran una regeneración ósea con una composición química similar a la del hueso nativo.⁴³

7.4. rhPDGF-BB con hueso alogénico

Nevins y cols. 2007, presentaron los resultados clínicos de la utilización de rhPDGF-BB con una matriz de FDDB en defectos periodontales intraóseos severos.⁴⁴

Se seleccionaron 2 pacientes que presentaban pérdida ósea severa y que requirieran tratamiento quirúrgico con injertos.

Paciente 1

Mujer de 37 años; clínicamente presentaba eritema leve y edema moderado en zona interproximal de lateral y canino inferior derecho, la radiografía mostro pérdida de hueso en la zona interproximal de ambos dientes (fig.20-22⁴⁴).



Fig. 20



Fig.21



Fig. 22

Paciente 2

Mujer de 54 años clínicamente presentaba aparente cianosis en la cara lingual de lateral y canino, radiográficamente presentaba pérdida ósea en la cara distal del lateral que se extendía hacia la cara mesial del canino, al levantar el colgajo el tamaño clínico del defecto era de 7mm vertical y 6mm mesiodistal (fig. 23-25⁴⁴).



fig.23



fig.24



fig.25

En ambas pacientes se tomaron medidas de tejidos blandos, se realizó el desbridamiento, limpieza con aparato ultrasónico y acondicionamiento de las raíces con tetraciclina. Se utilizó el FDBA embebido en 0,3 mg / ml de rhPDGF-BB en la paciente 1 y FDBA con 1,0 mg / ml de rh PDGF-BB en la paciente 2 y se dejó reposar 10 minutos, posteriormente se llevó a los defectos y se colocó una membrana absorbible de colágena antes de suturar el colgajo.⁴⁴

Resultados

Las mediciones clínicas incluyeron: profundidad del sondaje, recesión gingival, nivel de inserción clínica, defecto óseo y llenado óseo.

Parámetro mm ³²	Paciente 1		Paciente 2	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Profundidad al sondeo	12	3	8	3
Recesión gingival	2	0	2	3
Nivel de inserción	14	3	10	6
Defecto óseo	7	0	7	0
Llenado óseo	NA	7	NA	7

NA no aplica

Radiográficamente se observó:

Paciente 1: a los 6 meses excelente relleno óseo con trabeculado en las dos terceras partes apicales de la raíz, a los 11 meses el relleno era completo, con una buena incorporación de la matriz de FDBA (fig.26y 27⁴⁴).



fig.26



fig.27

Paciente 2:

A los 6 meses presento excelente relleno óseo con presencia de trabeculado en las dos terceras partes apicales de la raíz, a los 8 meses se pudo observar relleno completo del defecto vertical con hueso uniformemente denso (fig. 28y 29⁴⁴).



Fig.28



Fig.29

Se concluyó que el rhPDGF-BB combinado con el FDBA proporciona excelentes resultados clínicos, una buena integración del injerto y la formación de nuevo hueso, así como la seguridad de la utilización del rhPDGF-BB.⁴⁴

Camelo y cols., 2003, Evaluaron al rhPDGF-BB combinado con hueso alojenico en defectos de furcación clase II de cuatro molares que fueron juzgados con mal pronóstico y sin esperanza por dos profesionales que no participaron en el estudio, cuatro sitios fueron tratados (previa toma de mediciones clínicas) con rhPDGF-BB, dos recibieron 0.5mg/ml y dos 1.0mg/ml con DFDBA, después de nueve meses se tomaron mediciones clínicas y se extrajeron los dientes en bloque para análisis histológico. Todos los sitios mostraron la regeneración de un nuevo aparato de inserción.⁴⁵

Resultados

Caso	Profundidad al sondeo vertical			Profundidad al sondeo horizontal			Nivel de inserción clínica			Recesión ⁵¹		
	pre	post	final	pre	post	final	pre	post	final	pre	post	final
0.5mg/ml rhPDGF	8	2	6	7	3	4	8	2	6	0	0	0
0.5mg/ml rhPDGF	8	3	5	7	4	3	8	4	4	0	1	1

1.0mh/ml rhPDGF	6	2	4	5	2	3	9	5	4	3	3	0
1.0mh/ml rhPDGF	5	3	2	6	2	4	7	6	1	2	3	1

7.5. rhPDGF-BB con hueso autógeno/ hueso mineral anorganico

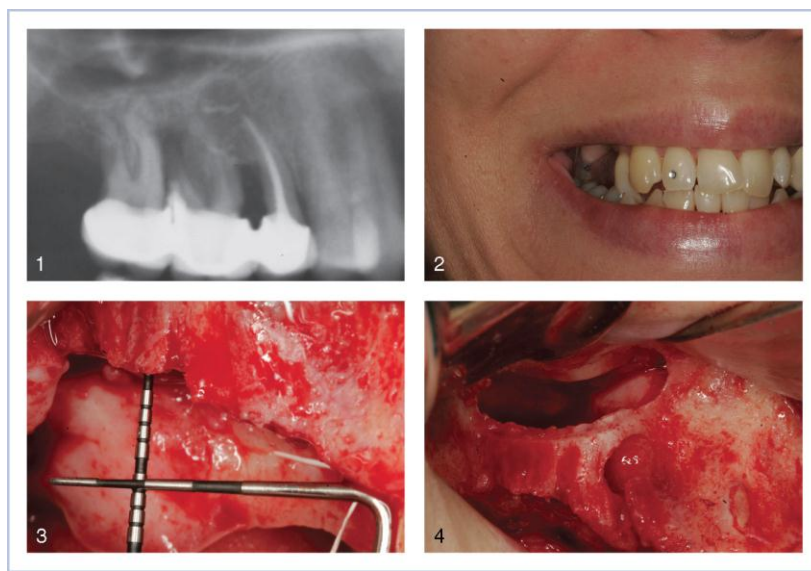
Urban y cols.2009, reportaron un caso en el que obtuvieron la regeneración ósea vertical en la zona de molares del maxilar superior, utilizando una combinación de rhPDGF-BB, injerto autógeno, hueso mineral anorganico y una membrana.⁴⁶

Se evaluó a una paciente de 30 años aparentemente sana que presentaba antecedentes de infección dentoalveolar en la zona posterior derecha del maxilar, los hallazgos clínicos incluyeron trayectos fistulosos, bolsas periodontales de 10 mm en la zona, la paciente portaba una prótesis fija que ocupaba los dientes 15,16 y 17, ésta presentaba un grado de movilidad grado III, los hallazgos radiográficos fueron pérdida ósea asociada a lesiones periapicales. El pronóstico de los dientes era malo por lo que se procedió a la extracción de los mismos.⁴⁶

Después de dos meses de cicatrización quedo un defecto vertical en la zona, que era evidente al sonreír, la pobre cantidad de hueso y la cercanía del seno maxilar dificultaban la colocación de implantes por lo que se procedió a realizar una elevación de seno.⁴⁶

Se realizaron las incisiones y se levantó el colgajo, posteriormente se realizó una ventana para acceder al seno, la membrana de Schneider fue cuidadosamente levantada y se procedió a cribar la zona para lograr el sangrado de la medula, el hueso autógeno fue obtenido de la rama ascendente derecha y fue particulado en un molino de hueso y mezclado con

ABBM e hidratado a continuación en rhPDGF –BB del sistema (GEM 21S[®]), se utilizó una membrana de politetrafluoretileno expandido con refuerzo de titanio, la membrana se fijó con pernos de titanio por palatino y se procedió a llevar el injerto a la zona, en el borde mesial de la membrana quedaron 2mm de hueso supracrestal descubiertos por lo que se añadió una membrana absorbible para cubrir la zona y se relleno con hueso, otra membrana absorbible fue colocada en la ventana realizada para acceder al seno y se suturo. Nueve meses después se accedió a la zona, la membrana había mantenido su posición original, y el crecimiento del hueso fue evidente sobre la membrana de colágeno utilizada, después de retirar los pernos de titanio y la membrana de e-PTFE, se observó regeneración ósea vertical. El defecto entre la superficie distal del diente 14 y la membrana de e-PTFE también mostró llenado óseo completo. Se colocaron y rehabilitaron 3 implantes en la zona (Fig.30⁴⁰). Con ello se demostró la efectividad del rhPDGF-BB combinado con hueso autógeno y ABBM, y la permanencia de los implantes a un año en una zona que presentaba un defecto vertical, no se tomaron controles para este caso.⁴⁶



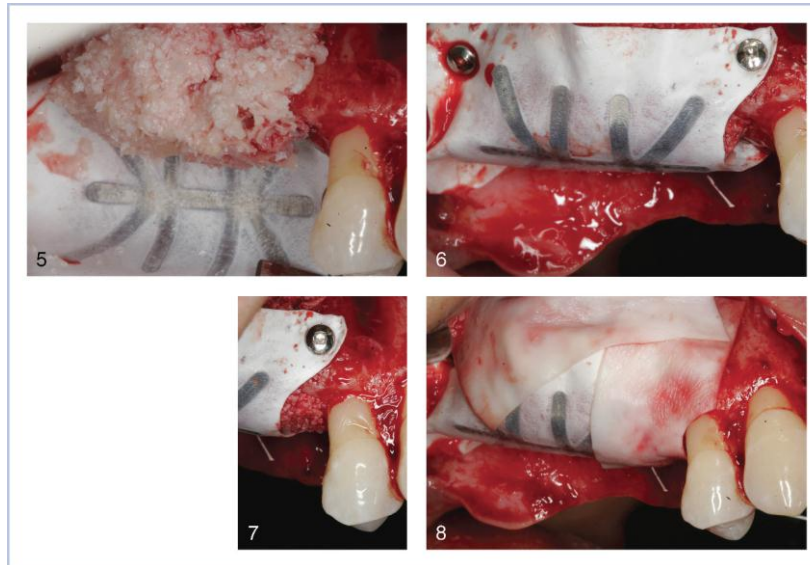


Fig.30⁴⁶

Nevins ML y cols. 2009. Presentaron una serie de casos de aumento de reborde con una técnica de túnel (mínimamente invasiva), utilizando rhPDGF-BB combinado con tres matrices, en un grupo de 12 pacientes⁴⁷

Formaron 3 grupos:

Grupo A: rh PDGF-BB y una matriz de hueso alogénico seco congelado (FDBA); 8 zonas

Grupo B: rh PDGF-BB y hueso anorgánico bovino (ABBG); 8 zonas

Grupo C: rh PDGF-BB y hueso anorgánico bovino/ sustituto óseo de colágeno mineralizado (ABBG/MCBS); 7 zonas⁴⁷

Fueron seleccionados aquellos pacientes que solicitaron la colocación de implantes en la región maxilar anterior y que presentaban un ancho de la cresta inadecuado para la colocación de implantes de 4mm de diámetro.⁴⁷

En los grupos A y B, 1g de colágeno se mezcló con el injerto para mejorar su manejo. El injerto fue llevado a las zonas con jeringas y compactado hasta su

estabilización. A las 14 semanas se tomaron las biopsias de los sitios y se colocaron los implantes que tuvieron estabilidad primaria. Los resultados de los grupos A y B mostraron formación de hueso activa en distintos estados de maduración, en el grupo C un espécimen mostro partículas de MCBS rodeadas por tejido conectivo, en el resto de los especímenes se formó nuevo hueso con remanentes de partículas de MCBS. El estudio histomorfométrico mostro la media del porcentaje de tejido mineralizado, en el grupo A fue de $34.6\% \pm 8.7\%$, en el grupo B de $38.2\% \pm 8.7\%$ y en el grupo C $52.9\% \pm 12.9\%$. Fue posible colocar 20 implantes a las 14 semanas del posoperatorio, 7 en el grupo A, 8 en el B y 5 en el C, la colocación de implantes en 2 pacientes del grupo C no fue posible debido a la poca maduración del hueso y al volumen limitado. Se concluyó que ambos injertos son buenas matrices para portar el rhPDGF-BB.⁴⁷

8. DISCUSIÓN

La combinación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas con fosfato beta tricálcico proporciona resultados de regeneración y maduración ósea más rápidos que otros procedimientos como la GTR y la utilización de PRP.

Los resultados de su utilización con membranas es poco claro, algunos resultados sugieren que se obtiene una mejor regeneración sin ellas; los estudios en los que se combina rhPDGF-BB con otras matrices ofrecen resultados similares a la combinación con β -TCP, sin embargo, estos estudios se han hecho en grupos pequeños por lo que deben realizarse en un mayor número de pacientes para obtener resultados cuantificables.

9. CONCLUSIONES

El factor de crecimiento derivado de las plaquetas recombinante es seguro y eficaz para lograr la regeneración de los tejidos periodontales.

Acelera el proceso de cicatrización de los tejidos.

Aumenta los niveles de inserción, llenado óseo y crecimiento del nivel de hueso.

La combinación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas con una matriz de fosfato beta tricálcico provee estabilización al coágulo de sangre y evita el colapso del tejido sobre el defecto.

Es eficaz en defectos de furcación grado II, recesiones gingivales y defectos óseos.

10. FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Boffino M. Nuevas tendencias 4 periodoncia. 1ª.ed. Sao Paulo: Editorial Artes medicas latinoamerica, 2008. Pp. 87-94
2. Villavicencio Juan. La regeneración periodontal: ¿ mito o realidad?
http://www.fundacioncarraro.org/descarga/revista29_art1.pdf
3. González J. Plasma rico en plaquetas. RevEspCir Oral y maxilofac 2006; 28(2): 89-99
4. Nevins M, Giannobile W, McGuire M, Kao R, Mellonig J, Hinrichs J, et al. Platelet-Derived Growth Factor Stimulates Bone Fill and Rate of Attachment Level Gain: Results of a Large Multicenter Randomized Controlled Trial. J Periodontol. 2005; 76: 2205-2215
5. Kumar V., Abbas A., Fausto N., Aster J. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8ª.ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier, 2010. Pp. 79-89, 94-105
6. Alpiste F, Buitrago P, Cabanilles P, Fuenmayor V, Loscos F. Regeneración periodontal en la práctica clínica. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11:E382-92.
7. Parkar M, Kuru L, Giouzei M, Olsen I. Expression of growth-factor receptors in normal and regenerating human periodontal cells. Arch Oral Biol. 2001; 46: 275-284
8. Gonzalez C. Injertos Oseos.
<http://www.slideshare.net/cgonzalez248/injertos-oseos-6041841>
9. Wilson T. Periodontal regeneración, Enhanced clinical applications of enamel Matrix proteins. 1a. ed. China: Editorial Quintessence books, 1999. Pp. 1-11
10. Lindhe J, Lang N, Karring T. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 3ª.ed. España: Editorial Médica Panamericana, 2003. Pp. 209-221, 604-621
11. Nascimento D, Alves R, Cavalcanti F, Pina G, Gordon M, Meira P. La participación de las células-tronco en la regeneración periodontal. Acta venezolana. 2010; 2: art19.
www.actaodontologica.com/ediciones/2010/2/art19.asp
12. Mueller H, Periodontología. 1ª. Ed. Germany: Editorial Manual Moderno, 2006. Pp. 209-219

13. Durán Y, Alarcon C, Velásquez D. Aplicación de biomateriales de base biológica, moléculas bioactivas e ingeniería de tejidos en cirugía plástica periodontal. Una revisión. *Rev.Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* 2012; 5(3): 144-151
14. Murakami S. Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): what role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy?. *Periodontol 2000*.2011; 56: 188-208
15. Sculean A. *Periodontal Regenerative Therapy*. 1ª .ed. Germany: Editorial Quintessence publishing, 2010. Pp. 216-226
16. <http://www.dentagenetics.com/UploadFiles/2008101115573033720.pdf>
17. Susin C, Wikesjö U. Regenerative periodontal therapy: 30 years of lessons learned and unlearned. *Periodontol 2000*. 2013; 62: 232-242
18. Carranza F, Newman M. *Periodontología clínica*.8ª. ed. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1998. Pp.670-682
19. Kaigler D,Avila G, Lynch L, Nevins ML, Nevins M, Rasperini G. eta al. Platelet-Derived Growth Factor Applications in Periodontal and Peri-Implant Bone Regeneration. *Expert OpinBiolTher*. 2011;11: 375-385.
20. Myron N. Melloning T. *Terapia periodontal, enfoques clínicos y evidencia de éxito*. 1ª.ed. España: Editorial Quintessence S.L., 2003. Pp. 233-238
21. García V, Corral I, Bascones A. Plasma Rico en Plaquetas y su utilización en implantología dental. *AvPeriodonImplantol*,.2004; 16: 81-92
22. Martínez L. avances en la terapia regenerativa periodontal. *Revision bibliográfica. Ciencia odontológica*. 2007; 4: 65-81
23. Rathva V. Enamel matrix protein derivatives: role in periodontal regeneration. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*. 2011; 3: 79-92
24. Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or gused tissue regeneration. *J ClinPeriodontol*. 2008; 35: 117-135
25. Sanchez M. El plasma rico en plaquetas: ¿una moda o una realidad?. *Archivos de medicina del deporte*.2010; 27:252-254
26. Arcuri A. Plasma rico en plaquetas, recuperación de tejidos con factores estimulantes de crecimiento autólogos.1ª. Ed. Argentina, 2013. Pp. 3,16.
27. Beca T, Hernández G, Morantes S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. *AvPeriodonImplantol*. 2007; 19: 39-52.

28. Cooke J, Sarment D, Whitesman L, Miller S, Jin Q, Lynch S, et al. Effect of rhPFGD-BB Delivery on Mediators of Periodontal Wound Repair. *Tissue Eng.* 2006; 12: 1-17
29. Schliephke H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2002; 31: 469–484
30. Rivas J. Factores de crecimiento en plasma rico en plaquetas <http://www.slideshare.net/maxilofacial/factores-de-crecimiento-en-plasma-rico-en-plaquetas-presentation>
31. Cho M, Wen-Lang L, Genco R. Platelet-Derived Growth Factor-Modulated Guided Tissue Regenerative Therapy. *J Periodontol.* 1995; 66: 522-530
32. Simion M, Rocchietta I, Kim d, Nevins M, Fiorellini J. Vertical Ridge Augmentation by Means of Deproteinized Bovine Bone Block and Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB: a Histologic Study in a Dog Model. *J Periodontics Restorative Dent:* 2006; 26: 415-423
33. McAllister B, Haghghat K, Prasad H, Rohrer M. Histologic Evaluation of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-Bb After Use in Extraction Socket Defects: A Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2010; 30: 364-373
34. Ridgway H, Mellonig J, Cochran D. Human Histologic and Clinical Evaluation of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor and Beta-Tricalcium Phosphate for the Treatment of Periodontal Intraosseous Defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2008; 28: 170-179
35. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Shenk R, Lynch S. Periodontal Regeneration in Humans Using Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB (rhPDGF-BB) and Allogenic Bone. *J Oral Implantol.* 2003;74: 1282-1292
36. McGuire M, Kao R, Nevins M, Lynch S. rh PDGF-BB Promotes Healing of Periodontal Defects: 24-Month Clinical and Radiographic Observations. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2007; 26:222-231
37. Sarment D, Cooke J, Miller S, Jin Q, McGuire M, Kao R. et al. Effect of rhPDGF-BB on bone turnover during periodontal repair. *J ClinPeriodontol.* 2006; 33: 135-140
38. McGuire M, Scheyer T, Nevins M, Schupbach P. Evaluation of Human Recession Defects Treated with Coronally Advanced Flaps and Either Purified Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB with Beta Tricalcium Phosphate or Connective Tissue: A Histologic and Microcomputed Tomographic Examination. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009; 29: 6-21

39. Singh P, SureshD. Clinical evaluation of GEM 21S[®] and a collagen membrane with a coronally advanced flap as a root coverage procedure in the treatment of gingival recession defects: A comparative study. *J Indian SocPeriodontol.* 2012;16: 577-583
40. Thakare K, Bhongade M, Charde P, Jaiswal P, Shah N, Deshpande A. Periodontal Regeneration Using Platelet-Derived Growth Factor in Infrabony Defects: A Serie of Three Cases. *Case Rep Dent.* 2013; 849823: 1-4
41. Nevins ML, Camelo M, Schupbach P, Kim D, Camelo J, Nevins M. Human Histologic Evaluation of Mineralized Collagen Bone Substitute and Recombinant Platelet-Derived Growth Factor-BB To Create Bone for Implant Placement in Extraction Socket Defects at 4 and 6 Months: A Case Series. . *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009; 29: 128-139
42. Simion M, Rocchietta I, Dellavia C. Three-Dimensional Ridge Augmentation with Xenograft and Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB in Humans: Report of Two Cases. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2007; 27: 108-114
43. Rocchietta I, Dellavia C, Nevins M, Simion M. Bone Regenerated via Rhdpgf-BB and a Deproteinized Bovine Bone Matrix: Backscattered Electron Microscopic Element Analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2007; 27: 538-545
44. Nevins M, Hanratty J, Lynch S. Clinical Results Using Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor and Mineralized Freeze-Dried Bone Allograft in Periodontal Defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2007; 27:420-427
45. Camelo M, Nevins ML, Schenk R, Lynch S, Nevins M. Periodontal Regeneration in Human Class II Furcations Using Purified Recombinant Human Platelet-Driven Growth factor-BB (rhPDGF-BB) with Bone Allograft. *J Periodontics Restorative Dent:* 2003; 23: 213-225
46. Urban I, Caplanis N, Lozada J. Simultaneous vertical guided bone regeneration and guided tissue regeneration in the posterior maxilla using recombinant human platelet-derived growth factor: a case report. *J Oral Implantol.* 2009;35:251-256
47. Nevins ML, Camelo M, Nevins M, Schupbach P, Friedland B, Kim D. Minimally Invasive Alveolar Augmentation Procedure (Tunneling Technique) Using rhPDGF-BB in Combination with Three Matrices: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009; 29: 370-384